

PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

PATRÍCIA ZAMBONE DA SILVA

**FORÇA MUSCULAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM IDOSAS: O PAPEL DA
SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D**

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PATRÍCIA ZAMBONE DA SILVA

**FORÇA MUSCULAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM IDOSAS: O
PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D**

Tese de Doutorado apresentada como requisito do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider

Porto Alegre
2017

Ficha Catalográfica

D111f da Silva, Patrícia Zambone

Força muscular e composição corporal em idosas : o papel da suplementação da vitamina D / Patrícia Zambone da Silva . – 2017.

117 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider.

1. Vitamina D. 2. Força Muscular. 3. Composição corporal. 4. Envelhecimento. I. Schneider, Rodolfo Herberto. II. Título.

PATRÍCIA ZAMBONE DA SILVA

**FORÇA MUSCULAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM IDOSAS: O
PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D**

Tese de Doutorado apresentada como requisito do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em 27/04/2017

BANCA EXAMINADORA

Dra. Denise Cantarelli Machado

Professora da Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Dra. Inês Guimarães da Silveira

Professora do Departamento de Medicina Interna da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Dra. Roberta Rigo Dalla Corte

Professora do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre
2017

AGRADECIMENTOS

Ao final desta etapa, agradeço aos meus pais, marido e amigos pelo apoio, motivação e amor.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Rodolfo Schneider, não apenas pelo conhecimento científico, mas por toda dedicação, apoio e carinho. Obrigada por ter acreditado na viabilidade desse estudo apesar de todas as dificuldades iniciais.

Ao Serviço de Fisiatria do Hospital São Lucas da PUCRS, pelo incentivo incondicional.

À médica residente de Fisiatria do Hospital São Lucas, Carla Ferro de Oliveira, pela coleta dos dados, parceria e dedicação.

Ao Instituto de Geriatria e Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e à CAPES/PUCRS pela bolsa de estudos.

Ao laboratório Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda por ter financiado os exames laboratoriais e de composição corporal, além do fornecimento da vitamina D em gotas utilizados nessa pesquisa.

Ao Centro de Pesquisa Clínica da PUCRS pelo gerenciamento financeiro da pesquisa, em especial à Carla Brites.

Às participantes do estudo pela colaboração, boa vontade e persistência ao longo dessa trajetória.

À minha mãe, Vanda, pelo grande empenho na divulgação da pesquisa e auxílio no recrutamento de voluntárias.

A todos que, de alguma forma, ajudaram na concretização desse projeto.

Ao meu marido, Marcelo, pelo auxílio, compreensão, dedicação e amor despendidos nesta caminhada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Mudanças orgânicas provocadas pelo envelhecimento originam manifestações clínicas em várias situações habituais aos pacientes idosos. Dentre elas, o processo de envelhecimento está associado a um declínio na massa e força muscular. Vários fatores estão envolvidos nesse mecanismo, dentre eles, destaca-se a deficiência da vitamina D. **OBJETIVO:** verificar o efeito da suplementação de vitamina D na força de preensão palmar e composição corporal em idosas. **MÉTODOS:** Estudo longitudinal, intervencionista, não controlado com 54 idosas da comunidade que não possuam doenças incapacitantes graves e que não utilizem reposição de vitamina D. Níveis séricos de vitamina D (25(OH)D) inferiores a 30 ng/mL foram critérios de inclusão no estudo. As idosas realizaram teste de força de preensão manual (FM), exame de composição corporal por DXA e exames laboratoriais (paratormônio (PTH), ureia (Ur), creatinina (Cr), cálcio sérico (Ca^{++}) e interleucina-6 (IL-6)). As participantes com níveis séricos de vitamina D entre 20 – 29,9 ng/mL foram suplementadas com 2000 UI ao dia de colecalciferol durante dozes semanas e as com níveis inferiores a 20 ng/mL receberam 10000 UI ao dia de colecalciferol pelo mesmo período. Todas fizeram uso concomitante de carbonato de cálcio 1 g ao dia. Ao final do período de reposição, foram repetidos os testes de força manual, avaliação bioquímica e composição corporal. Para a descrição da amostra, foram utilizados média, desvio-padrão e percentual. Para a correlação dos dados com distribuição normal foi utilizado o teste de correlação de Pearson, e para comparação, teste T de *Student* e para os dados com distribuição não-normal, utilizou-se o teste de correlação de Spearman, Mann-Whitney U e Wilcoxon. **RESULTADOS:** Das 54 participantes, 52 idosas aderiram ao estudo, com idade média de 72 ± 9 anos. Os valores médios antes e depois da intervenção foram 25(OH)D $18,9 \pm 6,65$ e $38,15$ ($24,4 - 126,2$) ($p = 0,000$), PTH $87,15 \pm 40,08$ e $67,55 \pm 30,04$ ($p = 0,000$), IL-6 $3,6$ ($1,5 - 15,8$) e $2,25$ ($1,5 - 45,9$) ($p = 0,04$), FM $42,17 \pm 14,12$ e $42,55 \pm 12,78$ ($p = 0,733$), Massa Magra (MM) 38663 ± 5546 e 38159 ± 6186 ($p = 0,132$), Ca^{++} $9,56 \pm 0,4$ e $9,4 \pm 0,35$ ($p = 0,004$). A análise de correlação entre as variáveis após a intervenção demonstrou relação inversa entre 25(OH)D e PTH, FM e IL -6 e entre Ca^{++} e IL-6. Correlações diretas ocorreram entre FM e MM e entre FM e Ca^{++} . **CONCLUSÃO:** A suplementação de vitamina D aumentou os níveis séricos de 25(OH)D, bem como reduziu os valores de PTH e IL-6, não havendo modificações na força de preensão palmar e massa magra corporal total.

Palavras-chave: Vitamina D (colecalciferol), Força Muscular, Composição corporal, Envelhecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Organic changes caused by aging cause clinical manifestations in several situations common to elderly patients. Among them, the aging process is associated with a decline in muscle mass and strength. Several factors are involved in this mechanism, among them low D vitamin. **OBJECTIVES:** verify the effect of D vitamin supplementation on handgrip strength and body composition in elderly women. **METHODS:** A longitudinal, interventional, uncontrolled study with 54 elderly women at community who do not have severe disabling diseases and do not take D vitamin supplementation. Serum (25 (OH) D) below 30 ng / mL were inclusion criteria in the study. The elderly women performed handgrip strength test (FM), body composition examination by DXA and laboratory tests (parathyroid hormone (PTH), urea (Ur), creatinine (Cr), serum calcium (Ca^{++}) and interleukin-6). Participants with serum vitamin D levels between 20-29.9 ng/mL were supplemented with 2000 IU per day of cholecalciferol for twelve weeks and those with levels below 20 ng/mL received 10000 IU per day of cholecalciferol for the same period. All had concomitant taking of calcium carbonate 1 g per day. At the end, handgrip strength test, biochemical evaluation and body composition were repeated. For the description of the sample, mean, standard deviation and percentage were used. For data correlation with normal distribution were used Pearson correlation test, and for comparison, Student's T test and for data with non-normal distribution, median, Spearman, Mann-Whitney U and Wilcoxon correlation test. **RESULTS:** Of the 54 elderly women included in the study, 52 concluded. The mean age was 72 ± 9 years. The mean value before and after supplementation were 25 (OH) D 18.9 ± 6.65 and $38.15 (24.4 - 126.2)$ ($p = 0,000$), PTH 87.15 ± 40.08 and 67.55 ± 30.04 ($p = 0,000$), IL-6 $3.6 (1.5 - 15.8)$ and $2.25 (1.5 - 45.9)$ ($p = 0.04$), FM 42.17 ± 14.12 and 42.55 ± 12.78 ($p = 0,733$), MM 38663 ± 5546 and 38159 ± 6186 ($p = 0,132$), Ca^{++} $9,56 \pm 0,4$ and $9,4 \pm 0,35$ ($p = 0,004$). The correlation analysis between variables after the intervention showed an inverse correlation between 25 (OH) D and PTH, FM and IL-6 and between Ca^{++} and IL-6. Direct correlations occurred between FM and MM and between FM and Ca^{++} . **CONCLUSION:** Vitamin D supplementation increased serum levels of 25 (OH) D significantly, as well as reduced serum PTH and IL-6 levels, without changes in handgrip strength and total body lean mass.

Keywords: D vitamin (cholecalciferol), Muscle strength, Body composition, Elderly.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos brasileiros recentes com percentual de prevalência de hipovitaminose D e valores médios de 25(OH)D.	19
Tabela 2. Níveis normais e anormais de 25(OH)D séricos.	22
Tabela 3. Diretrizes de ingestão diária recomendada de cálcio e vitamina D.	34
Tabela 4. Características basais das participantes da intervenção.	48
Tabela 5. Perfil bioquímico, força palmar e composição corporal basais.	49
Tabela 6. Comparação das médias das principais variáveis no momento inicial (T0) entre os subgrupos.	50
Tabela 7. Significância da diferença entre as médias das variáveis no momento inicial (T0) e final (T1).	52
Tabela 8. Correlação da diferença das variáveis (T1-T0) por subgrupos da amostra.	54
Tabela 9. Comparação entre as médias inicial e final nos subgrupos classificados como deficientes e insuficientes antes da intervenção.	54
Tabela 10. Comparação da variação absoluta dos níveis de 25(OH)D entre os subgrupos.	55
Tabela 11. Comparação entre as médias da variação percentual entre os subgrupos.	56

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação esquemática da entrada e metabolismo da vitamina D.....	21
Figura 2: Mapa de correlação entre as variáveis antes da intervenção.....	51
Figura 3: Análise qualitativa das principais variáveis na amostra total e seus subgrupos.	56
Figura 4: Histogramas dos níveis séricos de 25(OH)D das participantes antes e após intervenção.....	79
Figura 5: Histogramas dos níveis séricos de PTH das participantes antes e após intervenção.	79
Figura 6: Histogramas dos níveis séricos de IL-6 das participantes antes e após intervenção.	80
Figura 7: Histogramas da força de preensão palmar das participantes antes e após intervenção.	80

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ : variação

1,25(OH)₂D: 1,25 – diidroxí-vitamina D

25(OH)D: 25- hidroxí-vitamina-D

7-DHC: 7-deidro-colesterol

Ca⁺⁺: cálcio sérico

CaSR: receptor sensível ao cálcio

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

Cr: creatinina

D: vitamina D

DP: desvio-padrão

DXA: *Dual X Ray Absormetry*

ECLIA: eletroquimioluminescência

ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática

FM: força de preensão palmar

FNIH: *Foundation National Institute Health*

G: percentual de gordura corporal

H0: hipótese nula

H1: hipótese alternativa

IL-10: interleucina-10

IL-6: interleucina- 6

IMC: índice de massa corporal

IOM: *Institute of Medicine*

lbf: libra-força

MG: massa gorda corporal

MM: massa magra corporal

MT: massa corporal total

N comorb: número de comorbidades

N medic: número de medicamentos

NADH: nicotinamida adenina dinucleótido

NHAMES III: Pesquisa Norte Americana de Exame de Saúde e Nutrição III

PCR: proteína C reativa

PLD: proteína de ligação da vitamina D

PTH: paratormônio

RVD: receptor de vitamina D

UI: unidade internacional

Ur: ureia

UVB: ultra-violeta B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	Vitamina D e seu status na população mundial	17
2.2	Vitamina D – Fisiologia e Metabolismo.....	20
2.3	Definição, Prevalência e Determinantes da Hipovitaminose D.....	22
2.4	Papel da Vitamina D no Sistema Músculo-Esquelético	23
2.5	Como Tratar a Hipovitaminose D?.....	32
3	HIPÓTESE DO ESTUDO	36
4	OBJETIVOS.....	37
4.1	Geral.....	37
4.2	Específicos	37
5	METODOLOGIA	38
5.1	Delineamento do estudo.....	38
5.2	População e Amostra	38
5.2.1	Critérios de inclusão	39
5.2.2	Critérios de exclusão	39
5.3	Patrocínio	39
5.4	Intervenção.....	40
5.4.1	Primeira etapa	40
5.4.2	Segunda etapa	40
5.4.3	Terceira etapa	40
5.4.4	Distribuição dos medicamentos.....	41
5.4.5	Quarta etapa.....	42
5.4.6	Realização dos exames	42
5.5	Instrumentos de pesquisa	42
5.5.1	Dosagem de PTHi.....	43
5.5.2	Dosagens séricas de cálcio, creatinina e ureia	43
5.5.3	Dosagem sérica de 25(OH)D.....	44
5.5.4	Dosagem da IL-6	44
5.5.5	Teste de prensão de força palmar	44
5.5.6	Avaliação da composição de massa corporal	45

5.6	Análise estatística	45
6	RESULTADOS	47
6.1	Descrição e análise da amostra no momento inicial	47
6.2	Análise da amostra após intervenção	52
7	DISCUSSÃO.....	57
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
9	CONCLUSÕES.....	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOBRE INFORMAÇÕES DE SAÚDE DA AMOSTRA	76
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	77
	APÊNDICE C – HISTOGRAMAS DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS COLETADAS.....	79
	APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ACTA FISIATRICA EM 2016; 23(2): 96-101	81
	APÊNDICE E – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS	101
	ANEXO 1 – Aprovação da Comissão Científica do IGG	114
	ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS	115

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento, enquanto parte do ciclo da vida, constitui-se como um processo natural que determina uma série de alterações fisiológicas. Essas, todavia, somadas podem acarretar consequências ou sequelas clínicas, disfunção, incapacidade e algum nível de dependência (Greve, 2007).

Mudanças orgânicas provocadas pelo envelhecimento originam manifestações clínicas em várias situações habituais aos pacientes idosos. Os próprios idosos, seus familiares, cuidadores ou profissionais de saúde atribuem com frequência queixas agudas e crônicas à velhice (Greve, 2007).

As síndromes geriátricas e o dano no desempenho físico são comumente considerados como condições clínicas multidimensionais em idosos. As síndromes geriátricas são caracterizadas pelo declínio funcional, cognitivo e capacidades de um idoso reagir a fatores estressores endógenos e exógenos. O dano do desempenho físico é um importante fator para contribuir com o aumento de risco das síndromes geriátricas e, portanto, na fragilidade, perda da independência e mortalidade (Zeng *et al.*, 2016).

Dentre as várias alterações patofisiológicas do envelhecimento estão, por exemplo, a sarcopenia e a osteoporose que constituem importantes problemas, pois causam fragilidade nos idosos e são motivo de grande preocupação no processo da senescência (Park *et al.*, 2013). Muitos estudos estão sendo conduzidos para o melhor entendimento dos mecanismos patofisiológicos no desenvolvimento dessas duas condições (Park *et al.*, 2013). Com o envelhecimento, mudanças ocorrem na composição corporal que levam à diminuição de massa óssea e muscular (Park *et al.*, 2013). A exemplo do que ocorre após a menopausa, há uma diminuição de, aproximadamente, 3% por ano de massa muscular, o que acarreta fragilidade física, aumento das quedas e déficit de mobilidade (Park *et al.*, 2013). Vários fatores estão envolvidos nesse mecanismo, dentre eles, destaca-se a deficiência da vitamina D (Genaro *et al.*, 2015).

Historicamente o papel da vitamina D na promoção da qualidade óssea tem sido bem estabelecido, especialmente em idosos (Redzic *et al.*, 2013) e, mais recentemente, na promoção da saúde extra-óssea, através de uma variedade de mecanismos, como na modulação muscular (Redzic *et al.*, 2013). O *status* de vitamina D no organismo é verificado através da dosagem

sérica de 25-hidroxi-vitamina D, que é a precursora da forma ativa 1,25-diidroxi-vitamina D (De Luis *et al.*, 2015). A vitamina D tem potente efeito em aumentar a absorção de cálcio no trato intestinal e de manter o cálcio extracelular através da modulação da secreção do paratormônio (PTH). Esses processos são essenciais para o funcionamento de várias etapas metabólicas e atividades neuromusculares (Holick, 2012). Diante disso, a deficiência de vitamina D resulta na diminuição da mineralização óssea, hiperparatireoidismo secundário, aumento da perda do osso cortical e tem sido ligada à patogênese de osteoporose e fraturas (Rolighed *et al.*, 2014). Baixos níveis de vitamina D, função renal diminuída e baixa ingestão de cálcio podem resultar em hiperparatireoidismo secundário, o qual parece estar associado com redução de massa e força muscular em idosos (Genaro *et al.*, 2015). É importante, então, identificar os determinantes do declínio da massa e força muscular. Mudanças nas concentrações séricas tanto de vitamina D como de paratormônio relacionadas à idade podem ter um papel importante para o entendimento da sarcopenia (Genaro *et al.*, 2015).

Paralelamente, estudos (Perna *et al.*, 2014; Theodoratou *et al.*, 2014) sugerem que a deficiência da vitamina D está envolvida na patogênese de outras disfunções, tais como, depressão, psoríase, neoplasias, esclerose múltipla e na diminuição da força muscular, sendo esta última progressiva com a idade e com grande repercussão na morbimortalidade. Os baixos níveis de vitamina D são um problema comum entre os idosos e estão associados com a diminuição do desempenho físico e aumento na incidência de quedas e no risco de fraturas (Zeng *et al.*, 2016). Além disso, tem-se demonstrado que aqueles indivíduos com deficiência de vitamina D apresentam maior risco de danos cognitivos, depressão e ansiedade (Chung *et al.*, 2014; Perna *et al.*, 2014).

Na última década, a literatura científica mostrou que a deficiência de vitamina D é comum em idosos e, apesar da falta de um consenso para identificação dos receptores de vitamina D (RVD) nas células, eles também foram observados em músculos e neurônios (Tuohimaa, 2009; Annweiler *et al.*, 2010). Isso explica o seu papel na força muscular, velocidade de contração muscular e função neuromuscular. Portanto, a deficiência de vitamina D está associada com declínio na força muscular frequentemente ocasionando grande incapacidade e quedas (Genaro *et al.*, 2015).

Diante disso, o presente estudo propõe-se a avaliar a relação da vitamina D com a força de preensão manual e sua influência nos níveis séricos de paratormônio, cálcio, interleucina-6 e na composição corporal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Vitamina D e seu status na população mundial*

A população mundial está envelhecendo rapidamente e há projeção de que nas primeiras cinco décadas do século XXI a proporção de indivíduos acima dos 60 anos dobre de 11% a 22% (Agarwal, E. *et al.*, 2013). Estima-se que desde 1996 até 2025, o percentual de idosos aumentará 200% em países em desenvolvimento. No Brasil, o envelhecimento da população segue a mesma tendência mundial. Nos últimos anos, aumentou de 4% para 9%, o que corresponde a um acréscimo em torno de 15 milhões de idosos e em 2025 este número deve extrapolar os 33 milhões de idosos, transformando o Brasil no sexto país com maior percentual populacional de indivíduos idosos no mundo (De Araujo Silva *et al.*, 2006).

Com o grande aumento da população idosa, emergem de forma crescente as preocupações decorrentes do processo fisiológico do envelhecimento. A hipovitaminose D é uma das condições comuns aos idosos (Agarwal, E. *et al.*, 2013).

O *status* da vitamina D numa pessoa é dependente de vários fatores, tais como, genética, estilo de vida, localização geográfica, idade, sexo, pigmentação da pele, exposição ao sol, hábitos dietéticos e uso de protetor solar (Wahl *et al.*, 2012). Ela é medida através da concentração sérica dos níveis de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D).

Níveis extremamente baixos de 25(OH)D são encontrados em diferentes subgrupos da população mundial acarretando implicações clínicas (Wahl *et al.*, 2012). Aproximadamente um bilhão de pessoas no mundo têm sido identificadas como deficientes de vitamina D (Robinson *et al.*, 2012). Um estudo (Wahl *et al.*, 2012) mostrou que o grau de hipovitaminose D variou de região para região do mundo e que a franca deficiência foi encontrada em populações de risco, especialmente em idosos. Em algumas regiões como Ásia e Oriente Médio, a deficiência é comum em todos os grupos etários, do recém-nascido ao idoso (Agarwal, N. *et al.*, 2013). Na América Latina, poucos estudos foram realizados para mapear a condição entre os diversos grupos da população (Wahl *et al.*, 2012).

No Brasil há também uma elevada prevalência de hipovitaminose D na população (Maeda *et al.*, 2014). A Tabela 1 apresenta alguns dos principais estudos brasileiros publicados na última década. De forma geral, em várias regiões o Brasil, os estudos indicam valores subótimos

de vitamina D, verificando-se a prevalência de hipovitaminose D em diversas faixas etárias. A maioria dos estudos abordou principalmente idosos e mulheres pós-menopausa que são populações de risco para osteoporose (Maeda *et al.*, 2014).

De acordo com as diretrizes publicadas pela *Endocrine Society* não se recomenda avaliação de 25(OH)D para a população geral. A avaliação laboratorial é recomendada para indivíduos de risco para hipovitaminose D ou aqueles cuja para a situação clínica seja relevante (Holick *et al.*, 2012). Entretanto, três estudos envolvendo adolescentes mostraram uma alta prevalência de hipovitaminose D inclusive nessa parcela da população brasileira (Santos *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2014). Os fatores que parecem favorecer a presença de concentrações mais elevadas em nossa população são idade mais jovem, vida na comunidade, prática de exercícios ao ar livre, suplementação oral de vitamina D, estação do ano (primavera/verão), residência em cidades litorâneas e em latitudes mais baixas (Maeda *et al.*, 2014).

Tabela 1. Estudos brasileiros recentes com percentual de prevalência de hipovitaminose D e valores médios de 25(OH)D.

Autor/ ano	n	População	Idade (anos) Média ± DP	Local	25(OH)D (ng/mL) Média ± DP	25(OH)D (ng/mL) Valor de corte	Prevalência (%)
Saraiva, 2007	420	Idosos > 65 anos 177 asilados	76 ± 9	São Paulo, SP	14,4 ± 9,2	< 10	41
						< 20	71
		< 40				99	
		< 10				16	
Russo, 2009	251	Mulheres pós menopausa	57 ± 5	Rio de Janeiro, RJ	26 ± 10,4	< 20	27
						< 30	67
						< 40	92
						< 10	2
Lopes, 2009	415	Mulheres pós menopausa	72,1 ± 4,4	São Paulo	20,7 ± 10,7	< 30	82,3%
Bandeira, 2010	93	Mulheres pós menopausa	65 ± 7	Recife, PE	28,8 ± 14,8	< 20	24
Neves, 2012	91	Idosos > 60 anos	69 ± 7	João Pessoa, PB	44,8 ± 12,5	< 20	4
					24,0 ± 3,5	< 30	33
Cabral, 2013	284	Homens avaliados pelo fototipo de pele	69,4 ± 6,5	Recife, PE	28 ± 13,6	< 20	31,5
Martini, 2013	636	Adolescentes, adultos e idosos	-	São Paulo	H: 16,7	< 20	-
					M: 19,2		
Santos, 2013	234	Adolescentes 7-18 anos	13 ± 1,9	Curitiba, PR	Variou de 20,8 a 22	< 30	90,6
						< 20	63,7

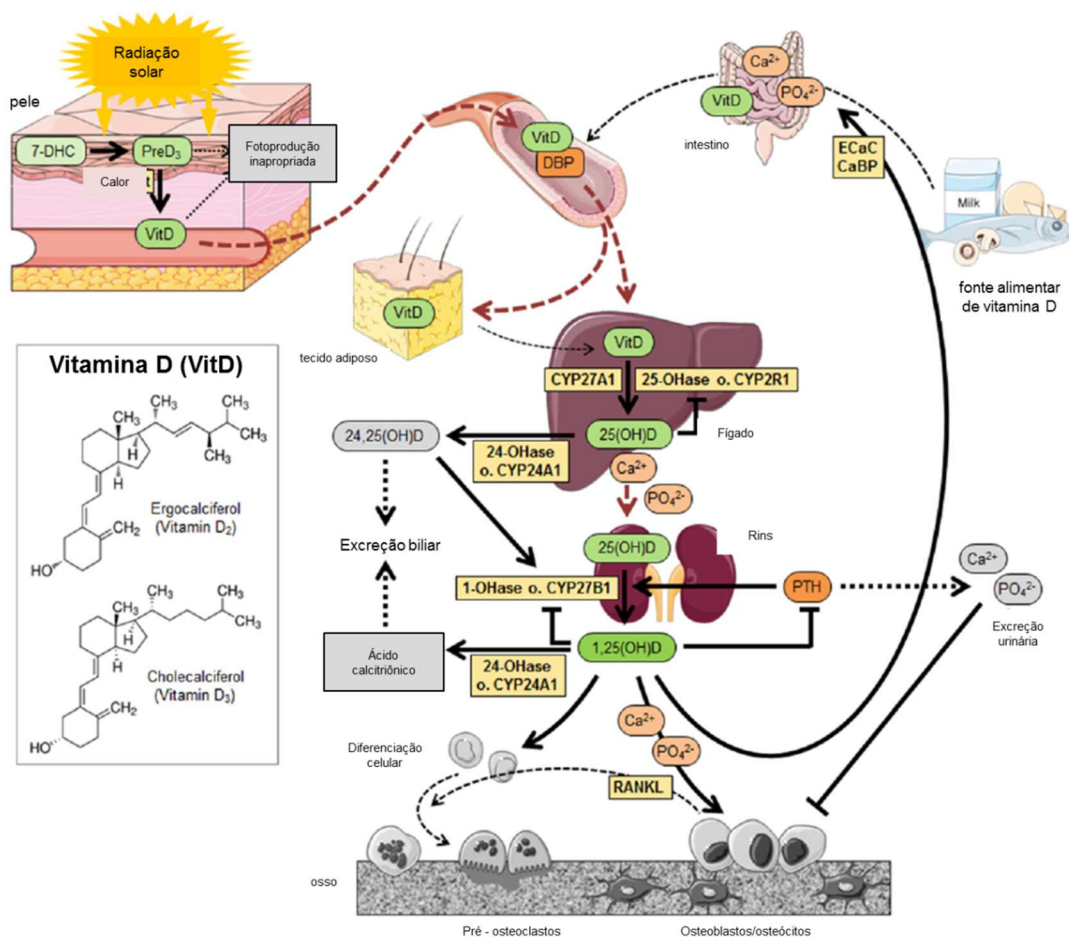
2.2 *Vitamina D – Fisiologia e Metabolismo*

A vitamina D é uma molécula complexa lipofílica. Há duas fontes de fornecimento: síntese cutânea e alimentação (Wintermeyer *et al.*, 2016). Uma dieta rica em peixes gordurosos pode prevenir a deficiência da vitamina D (Holick, 2007). No entanto, poucos alimentos contem ou são enriquecidos com vitamina D (Holick, 2007).

A maioria dela é sintetizada pela pele (Wacker e Holick, 2013; Zhang *et al.*, 2015). A radiação ultravioleta B (UVB) penetra na pele e converte a 7-deidro-colesterol (7-DHC) em pré-vitamina D₃ que sob influência do calor é imediatamente convertida em vitamina D₃ (colecalférol) (Wintermeyer *et al.*, 2016). A maior exposição ao sol não causa intoxicação de vitamina D₃, pois quando em excesso a vitamina é destruída pelo sol (Wintermeyer *et al.*, 2016). No entanto, a exposição direta ao sol depende da latitude, estação do ano e horário influenciando na quantidade total de produção de vitamina D₃ (Wintermeyer *et al.*, 2016).

A menor quantidade de vitamina D é adquirida pela dieta, junto com cálcio e fósforo. A vitamina D₂ (ergocalciferol) é encontrada principalmente em vegetais, enquanto a vitamina D₃ em produtos de origem animal, como salmão, cavalinha e óleo de fígado de bacalhau (Barvencik e Amling, 2015). Presente no sangue, a vitamina D e seus metabólitos juntam-se à proteína de ligação da vitamina D (PLD). A PLD carrega a vitamina D até o fígado onde é metabolizada pela enzima 25-vitamina D- hidroxilase, também conhecida como citocromo P450 2R1 e 27A1. O resultado dessa reação, a forma biologicamente inativa 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), é recirculado no sangue para ser transportado até os rins (Wintermeyer *et al.*, 2016). O próximo passo é a hidroxilação da 25(OH)D em 1,25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D (calcitriol)) nos túbulos proximais os rins. A conversão dessa forma requer a presença do paratormônio (PTH). O acúmulo de ambas as formas pode agir como estímulo negativo no metabolismo da vitamina D₃. Para a prevenção desse mecanismo, a 25(OH)D e a 1,25(OH)₂D são metabolizadas para facilitar a excreção biliar dos produtos. Além disso, a vitamina D, que é lipofílica, pode ser efetivamente armazenada no tecido adiposo. O efeito da vitamina D nos adipócitos ainda não foi elucidado (Mutt *et al.*, 2014). A Figura 1 representa esquematicamente o metabolismo da vitamina D.

Figura 1: Representação esquemática da entrada e metabolismo da vitamina D. Vitamina D é sintetizada na pele ou retirada da alimentação. No fígado é hidroxilada. Enviada aos rins sofre mais uma hidroxilação. Finalmente o seu metabólito ativo 1,25(OH)₂D circula no corpo para executar seu papel (adaptado de Shinchuk 2007 e Heath 2006).



O metabolismo da vitamina D é auto-regulado por mecanismos negativos, níveis de fosfato, cálcio e paratormônio (PTH). A redução de 25(OH)D provoca um aumento na secreção do PTH pelo mecanismo de regulação negativa (Wacker e Holick, 2013). Além disso, a 1,25(OH)₂D regula o equilíbrio de cálcio e fosfato através da absorção intestinal pelos canais de cálcio e proteína de ligação do cálcio. Para obter a sua forma biologicamente ativa, 1,25(OH)₂D precisa ser ligada ao RVD. A concentração plasmática do 1,25(OH)₂D é inversamente influenciada pela concentração do cálcio no plasma. O cálcio iônico apresenta ligeiro efeito de impedir a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. Além disso, a secreção do PTH é suprimida quando a concentração plasmática do cálcio se eleva. Portanto, em concentrações baixas de cálcio, o PTH promove a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. O PTH aumenta a reabsorção tubular

renal do cálcio, ao mesmo tempo em que diminui a reabsorção do fosfato. A absorção elevada de cálcio ocorre em grande parte nos túbulos distais finais, nos túbulos coletores e nos ductos coletores iniciais. Não fosse o efeito do PTH sobre os rins para aumentar a absorção de cálcio, a perda contínua desse mineral na urina provocaria sua consequente depleção no líquido extracelular e nos ossos.

2.3 Definição, Prevalência e Determinantes da Hipovitaminose D

Para determinar o nível de vitamina D, utiliza-se a medição sanguínea de 25(OH)D. Há duas opiniões de referências na área sobre o que considerar de níveis ótimos de vitamina D circulante (Dong *et al.*, 2016), conforme disposto na Tabela 2. A primeira é defendida pelo *Institute of Medicine* (IOM). De acordo com esses pesquisadores, os níveis ótimos de 25(OH)D devem estar entre 20 – 40 ng/mL. O segundo defende valores de normalidade acima de 30 ng/mL e até 100 ng/mL representado pela *The Endocrine Society*. Portanto, apesar de não haver consenso dos níveis séricos ideais de 25(OH)D, a deficiência de vitamina é definida pela maioria dos pesquisadores segundo os critérios da *The Endocrine Society* (Shuler *et al.*, 2012; Wacker e Holick, 2013; Huo *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015).

Tabela 2. Níveis normais e anormais de 25(OH)D séricos.

	Normal (ng/mL)	Insuficiente (ng/mL)	Deficiente (ng/mL)
<i>Institute of Medicine</i>	20 - 40	12 - < 20	< 12
<i>The Endocrine Society</i>	≥ 30 - 100	≤ 29,9 - 20	≤ 19,9

Entre 2001 a 2006, cerca de 1/3 da população dos Estados Unidos da América apresentava níveis abaixo da normalidade (Holick, 2011; Looker *et al.*, 2011). Em 2012, cerca de 80% da população da Europa apresentava níveis séricos de 25(OH) inferiores a 30 ng/mL (Spiro e Buttriss, 2014). Dados na América Latina são raros, mas um estudo em mulheres pós-menopáusicas demonstrou que a média de vitamina D no México era 26 ng/mL, no Brasil 32,4 ng/mL e no Chile 30 ng/mL (Brito *et al.*, 2013). A proporção de participantes com níveis inferiores a 30 ng/mL de 25(OH)D nos países citados foi de 67%, 42% e 50% respectivamente. 29%, 15% e 19% das respectivas populações apresentavam níveis inferiores 20 ng/mL (Brito *et al.*, 2013).

A causa da insuficiência e deficiência pode ser múltipla e diversa. Entre outros fatores, destacam-se a ingestão inadequada na dieta, exposição ao sol insuficiente, doença metabólica e obesidade (Zhang *et al.*, 2015; Munns *et al.*, 2016). Não há consenso de recomendação sobre o tempo de exposição ao sol para a obtenção de ativação suficiente de vitamina D, uma vez que esse processo é fortemente dependente de pigmentação da pele, quantidade de área exposta ao sol e quantidade de radiação UV (Wintermeyer *et al.*, 2016). Peles extremamente pigmentadas apresentam menor formação cutânea de vitamina D₃ e, portanto, necessitam de duração maior de exposição ao sol (Xiang *et al.*, 2015). Metcalfe (2008) descreveu que indivíduos expostos menos frequentemente ao sol estão sob risco aumentado de hipovitaminose D.

Outras causas como a idade também influenciam nos níveis séricos de vitamina D. A probabilidade de ter deficiência de vitamina D parecer ser maior nos idosos (Shuler *et al.*, 2012). A hipovitaminose D afeta todos os grupos etários, no entanto a produção de cutânea de vitamina D₃ declina com a idade (Chen *et al.*, 2017). Há também evidências de que as mulheres idosas apresentam níveis inferiores em relação aos homens idosos (Wintermeyer *et al.*, 2016).

2.4 Papel da Vitamina D no Sistema Músculo-Esquelético

A deficiência de vitamina D é associada com doenças que afetam o tecido ósseo como osteomalácia, raquitismo e osteoporose (Wintermeyer *et al.*, 2016). A osteoporose é uma doença caracterizada por diminuição da massa óssea e mudanças patológicas na microarquitetura devido a baixos níveis de 25(OH)D que aumentam o risco de fraturas (Rader *et al.*, 2015; Arantes *et al.*, 2016). A Pesquisa Norte-Americana de Exame de Saúde e Nutrição III (NHANES III) demonstrou que a ingestão de cálcio pode afetar a densidade mineral óssea dependendo do nível de 25(OH)D. Aproximadamente 33% das mulheres com idade entre 60 e 70 anos e 66% daquelas acima de 80 anos apresentam osteoporose. Quando os níveis de vitamina D ficam inferiores a 30 ng/mL, há importante redução da absorção do cálcio no intestino. Em consequência, o PTH aumenta a reabsorção tubular do cálcio e estimula os rins a produzirem 1,25(OH)₂D. O PTH também ativa os osteoblastos, os quais estimulam a transformação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros (Holick, 2007). Os osteoclastos dissolvem a matriz de colágeno

mineralizado no osso causando osteopenia e osteoporose, elevando o risco de fraturas (Holick, 2007).

Classicamente, a vitamina D é conhecida por seu papel na homeostase do cálcio como descrito anteriormente. No entanto, nos últimos anos, têm crescido as evidências de que a vitamina D regula muitas outras funções celulares (Ceglia, 2009). Há estudos que apresentam massa muscular, força e desempenho físico reduzidos em idosos com baixos níveis de 25(OH)D (Redzic *et al.*, 2013; Sohl *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2016). Apesar da falta de consenso na identificação de receptores de vitamina D nos músculos, a sua deficiência está associada com declínio de força muscular e frequentemente levando à incapacidade e quedas (Genaro *et al.*, 2015). Além disso, estudos com suplementação da vitamina D em idosos com deficiência têm apresentado melhoras na função física, aumento na força e diminuição de quedas (Genaro *et al.*, 2015). Baixos níveis de vitamina D, função renal diminuída e redução da ingestão de cálcio na dieta podem levar ao hiperparatireoidismo secundário, o qual pode ser associado com baixa massa muscular e redução da força muscular em populações idosas (Genaro *et al.*, 2015). A análise de homens e mulheres com idade superior a 60 anos que participaram do estudo NHANES III mostrou que os indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D acima de 37,6 ng/mL apresentaram maior velocidade de marcha do que indivíduos com valores inferiores, principalmente quando abaixo de 24 ng/mL. Em uma análise prospectiva do Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Amsterdam (LASA), idosos com níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL mostraram estar sob risco maior de declínio funcional durante três anos quando comparados àqueles com níveis superiores a 30 ng/mL. A associação entre baixos níveis de vitamina D e função muscular tem sido relacionada ao hiperparatireoidismo secundário leve (Genaro *et al.*, 2015).

Mais de três décadas atrás, tentativas foram feitas no sentido de investigar a patofisiologia de base da miopatia proximal na deficiência de D em modelos animais (Ceglia, 2009). Pesquisadores usaram músculo de rato para estudar a contração na vigência de grande depleção de vitamina D (Ceglia, 2009). O resultado foi de aumento importante da fase de relaxamento da contração. Essa pesquisa sugeriu que a vitamina D afeta o cálcio no retículo sarcoplasmático do músculo. Estudos em animais sugerem que o efeito da vitamina D no músculo é de aumentar o acúmulo de cálcio no retículo sarcoplasmático ou pelo aumento do número de sítios ligantes de cálcio ou por alterar a eficiência desses sítios na captação de cálcio (Ceglia, 2009). Esses achados são de

importância no crescimento do conhecimento de que os níveis de vitamina D afetam o metabolismo muscular e função. No entanto, esses mecanismos não estão completamente elucidados.

Há ainda evidências sobre a ação direta no músculo nos receptores de vitamina D. 1,25(OH)₂D exerce sua principal ação através da ligação ao RVD identificado em vários tecidos humanos (Matheï *et al.*, 2013). Como já descrito com outros receptores, o RVD age como um receptor nuclear e parece ter também uma porção receptor não-nuclear mediador de ações não-genômicas. O RVD nuclear é um fator de transcrição ligante-dependente. Uma vez transportado pelo núcleo por proteínas ligantes intracelulares 1,25(OH)₂D liga-se a seu receptor nuclear resultando na transcrição do gene e subsequente formação de proteína (Klein *et al.*, 2016).

As ações não-genômicas da 1,25(OH)₂D têm sido relatadas em vários tecidos-alvo através RVD não-nuclear. É proposto que 1,25(OH)₂D liga-se aos receptores não-nucleares e inicia a formação da fosforilação de proteínas intracelulares. Há estudos recentes que dão suporte à presença de RVD nos miócitos (Ceglia, 2009). Matheï e colaboradores (2013) demonstraram que a expressão de RVD em tecidos musculares humanos diminui com a idade. Parece que a expressão reduzida dos receptores pode reduzir a resposta funcional das células musculares à 1,25(OH)₂D. No entanto, Wang e De Luca (2011) relataram que a expressão de RVD foi indetectável em músculo liso, sugerindo que o efeito da vitamina D no músculo é indireto.

Postula-se que a recuperação dos níveis normais de vitamina D pode aumentar a expressão de RVD em tecidos musculares mesmo em idosos e, portanto, reduzir os vários danos causados pela sua deficiência (Ceglia, 2009). Ainda há muitas lacunas no entendimento da expressão de receptores de vitamina D e ações diretas e indiretas no músculo. Vários estudos têm evidenciado que RVD é expresso em vários tecidos, no entanto é controversa a presença funcional de RVD nos tecidos cardíaco, liso e estriado (Gifondorwa *et al.*, 2016). O estudo de Gifondorwa (2016) mostrou a expressão aumentada de RVD no músculo tibial anterior de ratos durante a fase de regeneração após lesão provocada por bário. Além disso, os dados sugeriram que o efeito deletério de deficiência de vitamina D pode ser maior em músculos ricos em fibras tipo II e pode estar ligado à resposta inflamatória insuficiente. Supôs-se também que a hipofosfatemia

resultante da deficiência de vitamina D poderia contribuir para a fraqueza muscular (Gifondorwa *et al.*, 2016).

Em particular, as fibras musculares tipo II parecem ser mais suscetíveis do que as tipo I à denervação sob a condição de hipovitaminose D. A diminuição da inervação da junção neuromuscular foi observada no músculo tibial anterior em ratos. Isso sugeriu que a deficiência da vitamina D possa afetar preferencialmente esses músculos com fibras tipo II (Gifondorwa *et al.*, 2016).

São necessários mais estudos para caracterizar os mecanismos moleculares da ação da vitamina D nas células musculares juntos aos RVD. Os polimorfismos dos RVD têm sido associados com densidade mineral óssea e risco de fraturas (Jia *et al.*, 2013; Mohammadi *et al.*, 2014). As fraturas osteoporóticas são relacionadas à frequência de quedas às quais também foram descritas em associação com os genótipos dos RVD (Bozsodi *et al.*, 2016). As quedas são indiretamente influenciadas pelos polimorfismos RVD através de seu efeito na função muscular (Bozsodi *et al.*, 2016). Portanto, os polimorfismos RVD têm sido estudados em associação com os diferentes fenótipos de força muscular. Entretanto, os resultados dessas investigações são inconsistentes devido aos vários tipos de medidas de força e das diferentes populações estratificadas (Bozsodi *et al.*, 2016).

A força de preensão manual é um importante fenótipo de força muscular e é tipicamente traço multifatorial influenciado pela genética e pelo meio ambiente. A hereditariedade é responsável em torno de 50 % - 60%. No entanto, poucos genes e suas variantes têm sido descritos em associação com a força de preensão manual. Resultados contraditórios da associação das variantes dos RVD e força de preensão manual estão disponíveis (Bozsodi *et al.*, 2016). Uma associação positiva entre força de preensão manual e polimorfismo RVD Bsm I foi descrita no passado (Bahat *et al.*, 2010). Recentemente, um estudo de Wu *et al.* (2014) associou o polimorfismo Apa I com redução de força de preensão manual em idosos chineses, no entanto um outro estudo (Iki *et al.*, 2002) não foi capaz de demonstrar o mesmo resultado.

É importante o questionamento se os efeitos moleculares e celulares vistos nos tecidos podem se traduzir em melhoria de desempenho muscular. Da mesma forma, não existem evidências definitivas sobre a suplementação da vitamina D e seus efeitos na massa e contração muscular, porém uma associação positiva entre os níveis de vitamina

D e a saúde muscular tem sido descrita e muitos dos dados publicados são em idosos, os quais têm frequentemente baixos níveis de vitamina D (Ceglia, 2009). Estudos prospectivos (Daly *et al.*, 2013; Alley *et al.*, 2014) entre idosos mostraram redução da força entre 1,5 a 3,6% ao ano. Recentemente a *Foundation of National Institute Health (FNIH) Sarcopenia Project* definiu parâmetros de força de preensão manual clinicamente relevantes à fraqueza muscular associada com menor velocidade de marcha em uma população de idosos (Alley *et al.*, 2014). Além disso, os pontos de corte da força de preensão manual podem ser utilizados na avaliação clínica para identificar os idosos com fraqueza muscular, os quais se beneficiariam de intervenções para melhora da força muscular e função (Studenski *et al.*, 2014).

A *European Working Group on Sarcopenia* já havia definido fraqueza muscular baseada na força de preensão manual como inferior a 30 kg em homens e a 20 kg em mulheres (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). Os resultados da *FNIH* propõem que homens com força entre 26 – 32 kg têm força intermediária e inferior a 26 kg são fracos e em mulheres com força entre 16 – 20 kg tem força intermediária e inferior a 16 kg são fracas (Alley *et al.*, 2014). Apesar dos critérios de força muscular de preensão manual estarem bem definidos, algumas pesquisas utilizaram outros desfechos para a avaliação da suplementação de vitamina D na força muscular, como força de membros inferiores e testes funcionais. Subsequentemente, alguns desses estudos serão descritos.

Mastaglia *et al.* (2011) realizaram um estudo cujo objetivo era analisar a relação entre o estado nutricional da vitamina D e a função e força muscular em idosas saudáveis acima de 65 anos. O estudo concluiu que níveis de vitamina superiores a 20 ng/mL foram associados com melhor função muscular em membros inferiores e força. 46% da amostra apresentavam vitamina D superior a 20 ng/mL e tiveram melhor desempenho nos testes de função muscular e força extensora de joelho e abdução de quadril.

Outro estudo (Zhu *et al.*, 2010), também foi realizado apenas em idosas com objetivo de avaliar os efeitos do tratamento com vitamina D na força muscular e na mobilidade nos indivíduos com insuficiência foi desenvolvido na Austrália com 302 idosas deambuladoras da comunidade entre 70 e 90 anos e com níveis séricos de 25(OH)D inferior a 24 ng/mL. O estudo avaliou a força muscular e mobilidade no momento da randomização para dois grupos (1000 UI de ergocalciferol por dia ou placebo idêntico, sendo que todas as participantes receberam igualmente 1000 mg/dia de citrato de cálcio

durante 1 ano) pelos seguintes parâmetros: força de dorsiflexão de tornozelo, flexor e extensor de joelho, adutor e abductor de quadril, flexor e extensor de quadril, teste de caminhada de 3 metros (*Timed Up and Go Test*). Após os 12 meses, houve aumento significativo na força flexora de joelho e de todos os músculos do quadril, além da melhora da mobilidade em ambos os grupos. 66% das participantes tinham concentrações basais de vitamina D inferiores a 20 ng/mL. Após 12 meses, o grupo da vitamina D tinha níveis significativamente maiores em relação ao grupo controle, 47% das idosas alcançaram níveis superiores a 24 ng/mL. O estudo demonstrou que, em idosas com baixos níveis de vitamina D que receberam cálcio e suplementação com ergocalciferol, a força muscular e mobilidade melhoraram naqueles indivíduos que estavam no tercil inferior. A suplementação de ergocalciferol melhorou o resultado do teste de caminhada em 17,5% em pacientes com valores superiores a 12 segundos, o que é clinicamente significativo. Além disso, a dose utilizada no estudo foi suficiente para que 80% das idosas alcançassem níveis superiores a 20 ng/mL.

Janssen *et al.* (2013) também realizaram um estudo avaliando se os níveis de 25(OH)D estariam relacionados com a massa muscular, força e função muscular em indivíduos de meia idade e idosos independentes. Este estudo envolveu 802 indivíduos com média de idade de 63.3 ± 9 anos e média de nível sérico de 25(OH) de $22,72 \pm 99,2$ ng/mL. A avaliação da força muscular foi realizada pelo teste de força de preensão manual e dinamometria manual de extensão de joelho. O desempenho muscular foi determinado por teste de equilíbrio, velocidade de marcha e senta-levanta. Após o ajuste de covariáveis (sexo, idade, IMC, comorbidades, tabagismo, alcoolismo e atividade física), cada nmol/L a mais de 25(OH)D foi associado a um aumento de 0,025 kg na força de preensão manual e a 0,17 Nm na força extensora de joelho. Nos indivíduos com níveis de 25(OH)D inferiores a 24 ng/mL, o efeito da vitamina D na massa magra foi mais pronunciado. Houve um aumento de 80 g na massa magra para cada nmol/L a mais de 25(OH)D. Uma possível explicação defendida pelos autores para este fato é de que a massa magra indicaria o efeito anatômico da vitamina D no tecido muscular, enquanto a força e desempenho físico dependem de outros fatores. Portanto, os autores demonstraram que níveis maiores de vitamina D foram associados com maior massa magra, força e desempenho e de que estas associações foram mais acentuadas abaixo de 24 ng/mL e ausente acima deste valor sugerindo um possível efeito- limite.

O estudo de Salminen (2015) descreveu os níveis de vitamina D e suas associações nas mudanças da função física em indivíduos da comunidade com idade superior a 65 anos. Os participantes foram divididos em três grupos de acordo com níveis basais de vitamina D (nível I < 20 ng/mL; II 20-29,9 ng/mL e III > 30 ng/mL). 518 idosos foram incluídos. Desses, 20,5% apresentaram níveis de vitamina D inferiores a 20 ng/mL. Houve uma diferença significativa entre os grupos nos testes de caminhada de 10 metros e no teste de repetição senta-levanta a favor daqueles que tinham níveis séricos de vitamina superior a 20 ng/mL. Durante os 12 meses de seguimento, as diferenças na mudança de força extensora de joelho e no teste de caminhada de 10 metros entre os grupos foram significativas. Todas as diferenças foram em favor aos que apresentavam níveis superiores a 20 ng/mL. Portanto, baixas concentrações de vitamina D predisseram a deterioração na função física durante 12 meses. O resultado desse estudo reforça a hipótese de que os níveis séricos de vitamina D devem ser pelo menos 30 ng/mL para prevenir o declínio da funcionalidade em idosos da comunidade.

Genaro *et al.* (2015) publicaram um estudo que investigou se níveis baixos de vitamina D, altos níveis de paratormônio (PTH) ou ambos estão associados à sarcopenia. 105 mulheres (35 com sarcopenia e 70 sem) foram selecionadas. Avaliação de composição corporal foi realizada por *Dual X Ray Absorptometry* (DXA) e sarcopenia definida como massa muscular inferior a 5,45 kg/m² e força de preensão inferior a 20 kg. Níveis séricos totais de cálcio, fósforo, creatinina, PTH e vitamina D foram avaliados. A prevalência de sarcopenia foi superior na presença de hiperparatireoidismo (25(OH)D < 20 ng/mL e PTH > 65 pg/dL) do que na ausência. O estudo demonstrou que a insuficiência de vitamina D associada com hiperparatireoidismo secundário aumentou o risco de sarcopenia, sugerindo que a supressão do hiperparatireoidismo através de doses adequadas de cálcio e vitamina D deve ser considerada em estudos intervencionistas para confirmar os potenciais benefícios. A associação de força de preensão inferior a 20 kg e altos níveis de PTH, deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo também foram investigados. No entanto, não houve associação entre elas.

Apesar de vários estudos nos últimos anos mostrarem uma relação positiva entre os níveis de vitamina D e melhora de força e função muscular, alguns estudos não corroboram com esses resultados (Matheï *et al.*, 2013; Redzic *et al.*, 2013). Matheï *et al.* (2013) investigaram a relação de 25(OH)D e o desempenho muscular em idosos com

idade superior a 80 anos. Os resultados mostraram que não houve relação entre o equilíbrio, velocidade de marcha e força de preensão manual e níveis de 25(OH)D.

Existem também outros elementos que devem ser levados em consideração quando se pretende avaliar o impacto da vitamina D no músculo, dentre eles, o sistema imune. O papel da vitamina D no sistema imunológico é apoiado pela identificação dos RVD na maioria das células imunológicas, incluindo macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e linfócitos T (Azizieh *et al.*, 2016). Os níveis de vitamina D parecem ser um dos parâmetros chave contribuidores para o funcionamento adequado do sistema imune, incluindo a regulação das citocinas (Azizieh *et al.*, 2016). Há evidências crescentes de que os níveis circulantes aumentados de citocinas pró-inflamatórias poderiam subjazer as alterações da homeostase do cálcio (Klein *et al.*, 2016). A administração *in vivo* de IL-6 em ratos fez com que os níveis séricos de PTH, 1,25(OH)₂D e cálcio reduzissem por um período sustentado de mais de 24 horas, demonstrando que a IL-6 regula PTH e níveis de RNA mensageiro do receptor sensível ao cálcio (CaSR). A transcrição do gene do CaSR nos túbulos proximais renais foi aumentada pela IL-6 *in vitro*. Em resumo, a administração em ratos de IL-6 resultou em diminuição mais rápida dos níveis de PTH, 1,25(OH)₂D e níveis séricos de cálcio (Hendy e Canaff, 2016).

Os marcadores inflamatórios, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral, parecem estar envolvidos no declínio funcional em idosos. A relação causal da inflamação levando à incapacidade ainda não está bem explicada, mas sugere-se que os marcadores inflamatórios podem causar o declínio físico através dos efeitos catabólicos nos músculos e também por estimularem a ativação osteoclástica, levando a uma reabsorção óssea aumentada (Schaap *et al.*, 2006). Esse dado sugere que a inflamação possa estar associada com a perda de massa muscular e com força muscular no processo de envelhecimento (Schaap *et al.*, 2006). A elevação das citocinas inflamatórias e da proteína C reativa (PCR) tem sido associada com baixa força de preensão palmar (Tiainen *et al.*, 2010). A suplementação de vitamina D parece inibir a formação de interleucinas, portanto, inibindo o catabolismo muscular e a evolução progressiva para sarcopenia (Park *et al.*, 2013).

Para um melhor entendimento, cabe ressaltar que as citocinas são moléculas sinalizadoras essenciais para a modulação de todas as respostas imunes e podem aumentar até mil vezes em resposta a mudanças imunes como inflamação. Clinicamente, a deficiência de vitamina D foi associada com várias doenças inflamatórias, enquanto que

sua suplementação melhorou o perfil das citocinas em pacientes com doenças crônicas como artrite reumatoide e osteoporose (Azizieh *et al.*, 2016). Vários estudos têm avaliado a relação entre a suplementação de vitamina D e marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e citocinas. Alguns mostraram uma relação positiva com a interleucina 10 (IL-10) (Barker *et al.*, 2015) e outros uma relação inversão (Peterson e Heffernan, 2008). Tais discrepâncias na literatura estimulam mais estudos para encontrar a possível relação entre a vitamina D e inflamação (Azizieh *et al.*, 2016).

O efeito da suplementação da vitamina D₃ nos marcadores inflamatórios é incerto. Diante disso, o estudo de Chandler (2014) avaliou se a suplementação de vitamina D reduz os fatores pró-inflamatórios PCR e IL-6. O estudo conduzido foi duplo-cego e controlado por placebo em 328 Norte-Americanos negros. Os grupos foram randomizados para placebo, 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI/dia de colecalciferol oral durante três meses. A relação avaliada foi entre os marcadores inflamatórios IL-6 e PCR e níveis séricos de 25(OH)D. Os participantes foram estratificados em 25(OH)D < 20 ng/mL e ≥ 20 ng/mL. Não houve mudança significativa estatisticamente nos níveis circulantes de marcadores inflamatórios associados com a suplementação de vitamina D.

Um outro estudo (Park *et al.*, 2013) avaliou mudanças na massa muscular, força e subsequentes alterações nos marcadores biológicos para osteoporose e sarcopenia. 38 mulheres com osteopenia e sem outras comorbidades que afetam o metabolismo do cálcio e inflamatório foram recrutadas para receber tratamento combinado de alendronato e calcitriol durante seis meses. Após o tratamento, a média sérica de IL-6 diminuiu 56% e a média de força de prensão manual aumentou 33,5%. Esse resultado se explica pelo grau de alteração nos níveis séricos de IL-6 estar correlacionado com o estado catabólico e associado com o PTH. Esse estudo demonstrou componentes patofisiológicos em comum da osteoporose e da sarcopenia, incluindo uma citocina inflamatória importante, IL-6, 25(OH)D e PTH analisados em conjunto com mudanças na massa mineral óssea e muscular. A análise da massa óssea, força de prensão manual e massa muscular mostraram uma correlação negativa significativa com os níveis séricos de IL-6 e massa óssea lombar e força de prensão, sugerindo que a IL-6 possa contribuir para perda de massa óssea e muscular. Os valores de IL-6 após o tratamento diminuíram significativamente nos participantes com níveis maiores de PTH.

Para corroborar com a relação existente entre o PTH e força muscular, recentemente Rolighed *et al.* (2014) descreveram que pacientes com hiperparatireoidismo primário tinham força e desempenho muscular reduzidos em relação aos controles. Além disso, pacientes com hiperparatireoidismo assintomático apresentavam força muscular de estabilizadores de joelhos inferiores, assim como, redução da estabilidade postural quando comparados aos controles. Outros autores (Deutch *et al.*, 2000) demonstraram, através da avaliação de mulheres com tratamento cirúrgico de hiperparatireoidismo primário, um aumento na força isométrica de extensão do joelho após a cirurgia. Além disso, os autores mostraram que a mudança na força muscular foi devido à melhora na habilidade do músculo de gerar força, portanto, confirmando que os altos níveis de PTH podem ser prejudiciais à força muscular. No entanto, um modelo de regressão multivariada linear apresentado por Marantes *et al.* (2011) não observou associação entre massa muscular e força com 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ou quartis de PTH ajustados para idade, atividade física, massa corporal e estação em homens ou mulheres.

A associação entre o nível sérico de vitamina D, força muscular e desempenho parece não ser exclusivo dos idosos. Bezrati *et al.* (2016) demonstraram uma associação positiva entre os níveis de vitamina D e força muscular, velocidade e potência em meninas com idade entre 12-14 anos.

Da mesma forma um estudo (Clark *et al.*, 2015) mexicano avaliou em adolescentes os níveis séricos de 25(OH)D e sua correlação com PTH. 585 adolescentes saudáveis com idade ≥ 14 anos foram triados para coleta de 25(OH)D e PTH, desses apenas 9,6% tinham níveis de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL, 46,8% entre 20 -29 ng/mL e 43,6 inferiores a 20 ng/mL. Quanto à relação com PTH demonstrou-se uma relação inversa com PTH para valores inferiores a 19 ng/mL de 25(OH)D.

2.5 Como Tratar a Hipovitaminose D?

As evidências atuais não apoiam o conceito de suplementação generalizada da população (Holick *et al.*, 2011). Como a adequação de vitamina D em nosso meio possui íntima dependência da sua produção cutânea secundária à exposição solar, indivíduos com baixa exposição constituem a população de risco. Portanto, um questionário simples pode trazer informações relevantes sobre a probabilidade de deficiência de vitamina D

(Maeda *et al.*, 2014). Em nosso meio, a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D₃ (Maeda *et al.*, 2014).

As doses para tratamento variam de acordo com o nível sérico e com a meta a ser atingida. Aparentemente, concentrações de 25(OH)D superiores a 12 ng/mL seriam suficientes para evitar o raquitismo e a osteomalácia, entretanto para a redução de fraturas, concentrações acima de 24 ng/mL são necessárias (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2012). Enquanto isso para evitar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, concentrações acima de 30 ng/mL são desejáveis (Maeda *et al.*, 2013). Portanto, especialmente durante o tratamento da osteoporose, recomenda-se que a 25(OH)D plasmática esteja acima de 30 ng/mL (Maeda *et al.*, 2014).

Em um estudo (Canto-Costa *et al.*, 2006) desenvolvido no Brasil em uma população institucionalizada com alta prevalência de hipovitaminose D (40,4% com 25(OH)D < 20 ng/mL), a suplementação com 7000 UI/semana de colecalciferol, produziu uma elevação média de 7,5 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D após três meses e essa elevação atingiu uma platô por volta de 6 semanas. Entretanto, como já apresentado por outros pesquisadores, esse aumento foi mais pronunciado naqueles com valores iniciais inferiores a 20 ng/mL (Maeda *et al.*, 2014).

Em uma população de mulheres pós-menopáusicas em tratamento para osteoporose acompanhadas em um ambulatório específico, Camargo (2013) demonstrou que doses semanais superiores a 7000 UI são necessárias para que se atinja a suficiência da vitamina D (25(OH)D > 30 ng/mL), o que está de acordo com a proposição da *Endocrine Society* para populações de risco (Tabela 2). Segundo esse trabalho brasileiro, 73% dos pacientes, acompanhados há pelo menos três meses no ambulatório, estavam abaixo da meta desejada. Nesse mesmo trabalho, uma correlação positiva foi encontrada entre as concentrações de 25(OH)D e densidade mineral óssea de fêmur e uma correlação negativa com o PTH (Camargo, 2013).

De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais (Maeda *et al.*, 2014). O esquema mais utilizado atualmente é de 50000 UI/semana de vitamina D por 6 a 8 semanas (Holick *et al.*, 2011). Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto (Maeda *et al.*, 2014). Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada

ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada. Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a idade e condições concomitantes. Para adultos, a dose de manutenção varia de 400 a 2000 UI, a depender da exposição solar e da pigmentação da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1000 a 2000 UI/dia. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores (Holick *et al.*, 2011). Assim como na definição de hipovitaminose D, no que tange a suplementação, o *IOM* e a *Endocrine Society* também apresentam recomendações díspares (vide Tabela 3).

Tabela 3. Diretrizes de ingestão diária recomendada de cálcio e vitamina D.

	Sexo	19 – 70 anos		>70 anos	
		Cálcio mg/dia	Vitamina D UI/dia	Cálcio mg/dia	Vitamina D UI/dia
<i>Institute of Medicine</i>	Masculino	1000	600 - 4000	1200	800 - 4000
	Feminino	1200	600 - 4000	1200	800 - 4000
<i>The Endocrine Society</i>	Não estratificado		1500 – 2000 (10000 máximo)		1500 – 2000 (10000 máximo)

Boa parte dos benefícios da vitamina D sobre o risco de fraturas constatados na literatura estiveram associada ao uso concomitante de cálcio. Portanto, a adequação na ingestão de cálcio faz parte de qualquer protocolo de tratamento de osteoporose (Maeda *et al.*, 2014). As doses de vitamina D recomendadas são aquelas capazes de levar e manter o pacientes a valores de 25(OH)D plasmáticos acima de 30 ng/mL, evitando, assim o hiperparatireoidismo secundário e o aumento na reabsorção óssea (Shab-Bidar *et al.*, 2013). A inadequação da vitamina D é tida como uma das potenciais causas para falha do tratamento medicamentoso (perda significativa da densidade mineral óssea e fraturas).

A suplementação de vitamina D também apresenta alguns efeitos extra-ósseos, como, por exemplo, o aumento da potência muscular (Dong *et al.*, 2016). Em grandes estudos populacionais, baixos níveis de vitamina D estão associados com redução de mobilidade, piora na função muscular e maior risco de quedas (Christakos e Deluca,

2011). No entanto, ainda não está estabelecido o regime de suplementação ideal para quando o objetivo é a melhora do desempenho muscular (Maeda *et al.*, 2014).

Quando administrada nas posologias anteriormente descritas, a vitamina D₃ mostra-se bastante segura (Maeda *et al.*, 2014). Doses de até 10000 UI ao dia durante cinco meses não induziram sinais de toxicidade que se traduzem em hipercalcemia e hipercalciúria (Heaney *et al.*, 2003). A intoxicação por vitamina D é extremamente rara, mas pode ocorrer. Doses superiores a 50000 UI por dia aumentam os níveis séricos de 25(OH)D em valores superiores a 150 ng/mL e estão associados à hipercalcemia e hiperfosfatemia (Holick, 2007). Em raras situações clínicas, como em alguns casos de doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose e infecções fúngicas crônicas) e alguns linfomas, os macrófagos ativados podem produzir localmente 1,25(OH)₂D em excesso e induzir hipercalciúria e hipercalcemia (Maeda *et al.*, 2014). Nessas condições, a suplementação deve ser mais criteriosa e com monitorização frequente do cálcio plasmático e urinário (Holick *et al.*, 2011).

A hipovitaminose D tem função reconhecida na patofisiologia da osteoporose, no entanto uma relação causal entre a suplementação de vitamina D e melhora da força muscular ainda é controversa. Um estudo de revisão sistemática (Redzic *et al.*, 2013) analisou dez artigos que avaliaram especificamente a força muscular e os níveis séricos de vitamina D. Cinco dos dez artigos demonstraram uma relação linear positiva entre força e vitamina D, enquanto os outros cinco não encontraram tal relação. Esses resultados igualmente contraditórios sugerem que o assunto deve ser mais estudado. Diante dos riscos atualmente demonstrados pela literatura em relação à hipovitaminose D em idosos, o presente estudo justifica-se pela escassez de dados na região Sul do Brasil, pois estudos brasileiros, em sua maior parte, foram conduzidos na região Sudeste e sem avaliar a influência da vitamina D na força muscular. Adicionalmente, níveis adequados de vitamina D têm um importante papel na prevenção de fraturas e suas consequências, uma vez que a morbidade associada à deficiência dessa vitamina tem um forte impacto financeiro na saúde pública decorrente dos gastos e internações hospitalares. Portanto, a identificação e o tratamento adequados dessa condição podem auxiliar na condução de um envelhecimento bem-sucedido.

3 HIPÓTESE DO ESTUDO

Em idosas com níveis séricos insuficientes ou deficientes de Vitamina D, a reposição de 25(OH)D:

H0 – Não modifica a força de preensão palmar e parâmetros da composição corporal.

H1 – Modifica a força de preensão palmar e parâmetros da composição corporal.

4 OBJETIVOS

4.1 *Geral*

Verificar o efeito da suplementação de vitamina D na força de preensão palmar, PTH, IL-6 e composição corporal (massa magra, massa gorda, percentual de gordura total) em idosas com hipovitaminose D.

4.2 *Específicos*

Em idosas com níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL:

- Descrever a força de preensão palmar, níveis séricos de 25(OH)D, Ca^{++} , PTH, IL-6 e a composição corporal antes e após a intervenção;

- Verificar se existe diferença entre força de preensão palmar, níveis séricos de 25(OH)D, PTH, IL-6, massa magra, massa gorda e percentual de gordura corporal antes e após a intervenção;

5 METODOLOGIA

5.1 *Delineamento do estudo*

Ensaio clínico não-controlado, braço único.

5.2 *População e Amostra*

Os participantes do estudo são idosas de grupos de convivência de Porto Alegre (localização geográfica 30° 01'59"S, 51° 13'48" W). Participaram da triagem 80 idosas, das quais foram recrutadas para o estudo 54 que preencheram os critérios de inclusão, de exclusão e interesse em participar da pesquisa.

Portanto a amostra foi composta por 54 idosas com insuficiência ou deficiência de vitamina D de acordo com a classificação *The Endocrine Society* (Holick *et al.*, 2011), sendo o estudo desenvolvido entre o período de março a dezembro de 2016.

A amostra foi recrutada por meio de divulgação impressa nos grupos de convivência e as interessadas entraram em contato por telefone para agendamento de uma reunião onde foram avaliados os critérios de inclusão, exclusão, detalhamento das etapas do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

O tamanho amostral (n) foi calculado usando o programa estatístico SPSS versão 18.0, baseando-se na média da diferença de força de prensão manual e PTH entre mulheres com níveis normais de vitamina D comparadas com as deficientes. Considerou-se um nível de significância (p) de 5%, poder de 80%, utilizando como referência o estudo de Marantes *et al.* (2011). A média da variação utilizada foi da força de prensão de manual de 3,73 N e do paratormônio 1,5 pmol/L. A amostra calculada foi 45, considerando 20% de perdas, 54 participantes.

O estudo foi realizado de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e teve seu início apenas após aprovação (CAAE 25529413.9.0000.5336).

5.2.1 Critérios de inclusão

- Mulheres com idade igual ou superior a sessenta anos;
- Níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL;
- Não – acamadas;

5.2.2 Critérios de exclusão

Diagnósticos prévios de:

- Demência de moderada a grave;
- Insuficiência renal (níveis séricos de creatinina $>1,7$ mg/dL);
- Hiperparatireoidismo primário;
- Osteoporose;
- Doenças sistêmicas reumatológicas;
- Osteoporose, osteomalácia ou Doença de Paget
- Neoplasia em atividade;

Em uso de medicamentos: corticóides orais, cálcio, vitamina D, bisfosfonados, estrógeno, teriparatida, ranelato de estrôncio no período inferior a seis meses prévios ao estudo.

5.3 Patrocínio

O estudo recebeu apoio financeiro da empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. A indústria foi responsável pelo apoio financeiro para a execução dos exames laboratoriais, exame de composição corporal e pelo fornecimento do medicamento colecalciferol em gotas (DePura® 500 UI/gota) para todas as participantes do estudo. Nenhum dos pesquisadores envolvidos na pesquisa recebeu qualquer tipo de incentivo

financeiro para a realização desse estudo. O Centro de Pesquisa Clínica do Hospital São Lucas realizou o gerenciamento financeiro dos recursos da pesquisa.

5.4 Intervenção

5.4.1 Primeira etapa

Na primeira etapa, as participantes de pesquisa mensuraram os níveis séricos de 25(OH)D, responderam ao questionário (Apêndice A) elaborado pela pesquisadora com dados sociais e de saúde e mediram a força de preensão manual. Aquelas com níveis séricos de vitamina D abaixo do recomendado pela *The Endocrine Society* (25(OH)D < 30 ng/mL) seguiram no estudo. As participantes com níveis séricos de 25(OH)D superiores ou iguais a 30 ng/mL foram excluídas.

5.4.2 Segunda etapa

As participantes que permaneceram no estudo coletaram PTH, Ca⁺⁺, ureia (Ur), creatinina (Cr) sérica e IL-6 e fizeram exame de composição corporal.

5.4.3 Terceira etapa

Após a realização de todos os exames, as participantes foram medicadas com suplementação de vitamina D de acordo com a classificação dos níveis séricos: deficiente (< 20 ng/mL) ou insuficiente (≥ 20 ng/mL -29,9 ng/mL). As idosas deficientes receberam 10.000 UI de colecalciferol por dia durante 12 semanas e as insuficientes receberam 2.000 UI de calciferol por dia durante o mesmo período e todas receberam igual quantidade de carbonato de cálcio (500 mg 2x/dia) durante todo o período de suplementação de vitamina D.

5.4.4 Distribuição dos medicamentos

A suplementação da vitamina D foi realizada com o medicamento DePura[®] 500 UI/gota 10 mL/frasco. Cada frasco do medicamento continha 280 gotas. A quantidade de medicamento recebido pela participante foi calculada de acordo com a dosagem necessária para o período do estudo.

As participantes com insuficiência de vitamina D receberam um frasco no início do tratamento com prescrição de tomar quatro gotas ao dia em dose única pela manhã. As participantes foram orientadas que o frasco tinha o suficiente para setenta dias de tratamento. Para evitar interrupção no tratamento, o retorno foi agendado após sessenta dias de suplementação e a participante foi orientada a trazer o frasco para a segunda retirada do tratamento. No ato da entrega do segundo frasco, a pesquisadora verificava visualmente o conteúdo do primeiro frasco entregue e reforçava as orientações de uso do medicamento. As participantes com insuficiência utilizaram 120 gotas ao mês de DePura[®], um total de 360 gotas durante o período de estudo, o que correspondeu a um frasco e meio para cada indivíduo.

As participantes com deficiência de vitamina D compareceram três vezes para a retirada da vitamina D em gotas com intervalo de quatro semanas entre cada retirada. Em cada retorno, as participantes foram orientadas a trazer os frascos de vitamina D, os que estavam vazios ficaram com a pesquisadora para controle. A distribuição dos frascos foram três na primeira retirada, dois na segunda retirada e dois na última retirada. As participantes utilizaram 600 gotas ao mês de DePura[®], um total de 1800 gotas durante o período do estudo, o que correspondeu a seis frascos e meio para cada indivíduo.

Realizou-se juntamente à suplementação de vitamina D, a orientação de uso de carbonato de cálcio 500 mg duas vezes ao dia. As participantes receberam a prescrição médica desse produto para retirada em rede pública de saúde. As mesmas foram orientadas a retirar apenas o produto com cálcio sem a adição de vitamina D. O uso do medicamento DePura[®] começou juntamente ao uso de carbonato de cálcio. A cada vez que compareceram no hospital para nova retirada de medicamento, levaram os blísteres de carbonato de cálcio para comprovação de uso e receberam nova receita.

Em ambos os grupos, quando receberam o último frasco de tratamento, a pesquisadora agendou a data de retorno para entrega dos últimos frascos utilizados ou em

alguns casos com resíduos de medicamentos, dependendo da dose utilizada. Ao comparecerem para entrega dos frascos, nova medida de força palmar foi realizada e fornecida solicitação dos exames laboratoriais e de composição corporal total.

5.4.5 *Quarta etapa*

Ao final da suplementação, as participantes foram submetidas a novas coletas de 25(OH)D, PTH, Ca⁺⁺ e IL-6, teste de força palmar e composição corporal total.

5.4.6 *Realização dos exames*

Todos os exames de sangue e de composição corporal foram realizados no Hospital São Lucas. Os exames de sangue foram realizados no laboratório de convênios do hospital estando a participante com um período de jejum mínimo de quatro horas e sem necessitar de agendamento. A logística de coleta e análise do material foi a mesma já utilizada na instituição.

O exame composição corporal foi realizado no Serviço de Densitometria Óssea do Hospital São Lucas com agendado prévio pela participante.

Os resultados dos exames foram retirados pela pesquisadora.

5.5 *Instrumentos de pesquisa*

Os instrumentos utilizados no estudo foram: questionário de dados sociais e de saúde (Apêndice A) elaborado pela pesquisadora, exames de sangue (25(OH)D, Ca⁺⁺, Ur, Cr, PTH e IL-6), exame de composição corporal total e testagem de força de prensão palmar.

5.5.1 *Dosagem de PTHi*

As dosagens de PTH foram realizadas através da técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA). Essa técnica foi desenvolvida no início da década de 90 para minimizar as limitações das demais técnicas existentes. O conjunto diagnóstico fornecido pela Roche é um ensaio eletroquimioluminescente baseado no equipamento automatizado *Elecsys* 2010. Emprega como anticorpo de captura um monoclonal amino-terminal específico biotinilado, e o anticorpo de revelação é outro monoclonal marcado com rutênio. O processo de separação emprega partículas magnéticas recobertas com estreptavidina. O tempo de incubação é de 18 minutos, a sensibilidade analítica é de 1,2 ng/L e os valores de referência aceitos são entre 15 e 68,3 ng/L. A especificidade do anticorpo amino-terminal específico é dirigida contra o segmento 26-32 da molécula, e sua reatividade cruzada com a sequência de PTH (7-84) é de 100%.

5.5.2 *Dosagens séricas de cálcio, creatinina e ureia*

As dosagens de Ca e Ur foram feitas pela técnica da química seca. A dosagem do cálcio é feita a partir do momento em que o cálcio reage com o arsenazo III em meio levemente acidificado, formando o complexo cálcio-arsenazo III de cor azul. A intensidade dessa coloração é proporcional à concentração de cálcio na amostra. A absorvância deve ser medida nos comprimentos de onda de 600 ou 660 nm. O valor de referência do laboratório para Ca é de 8,4 – 10,2 mg/dL

A dosagem de Ur ocorre através da hidrólise pela urease, formando amônia e dióxido de carbono. Amônia reage com 2-cetoglutarato e NADH em uma reação catalisada pela glutamato desidrogenase, oxidando a NADH à NAD. Com a alteração da absorvância, medida em 340 ou 365 nm é possível fazer a quantificação de ureia na amostra. O valor de referência do laboratório para Ur é de 19 – 43 mg/dL.

Para a dosagem da creatinina foi utilizada uma reação colorimétrica de tempo final, Jaffé, picrato alcalino. A creatinina e outros componentes do soro reagem com a solução de picrato em meio alcalino. Essa reação forma um complexo de cor vermelha que é medido fotometricamente. Em seguida, com a adição de um acidificante, ocorre a decomposição do picrato de creatinina. É realizada então outra medida fotométrica e essa

diferença entre as leituras correspondem ao valor de creatinina na amostra. As leituras devem ocorrer na faixa de 510 nm. O valor de referência da Cr é de 0,53 – 1,00 mg/dL.

5.5.3 Dosagem sérica de 25(OH)D

Foi analisada em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e empregado um detector de arranjo de diodos contendo uma célula de fluxo de 5 cm e controlado pelo programa *ChromQuest5.0*, proveniente da *ThermoScientific* (San Jose, Estados Unidos). A separação cromatográfica foi realizada em uma coluna ACE 5 C18 com partículas de 5 µm e dimensões de 150 x 4.6 mm, proveniente da *AdvancedChromatography Technologies* (Aberdeen, Reino Unido).

5.5.4 Dosagem da IL-6

A dosagem da IL-6 foi pelo método imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos (ELISA). É um teste de fase sólida de 4,5 horas concebido para medir a IL-6 em sobrenadantes de cultura de células, soro e plasma. Contém IL-6 humana recombinante e anticorpos criados contra IL-6 humana recombinante e foi demonstrado que quantifica com precisão o fator recombinante. O valor de referência é inferior a 7,0 pg/mL. O kit utilizado foi *Human IL-6 ELISA* da *ThermoScientific*.

5.5.5 Teste de preensão de força palmar

A força de preensão palmar foi utilizada como um indicador de força muscular e é conhecida de ser correlacionada positivamente com força em membros inferiores e superiores em idosos, com uma correlação entre 0,47 e 0,63 (Genaro *et al.*, 2015). Segundo *The European Working Group on Sarcopenia in Older Persons*, força de preensão palmar inferior a 20 kgf (44 lb) é um dos determinantes da sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

A força de preensão palmar foi verificada pelo dinamômetro hidráulico de força manual *Jamar*[®]. O instrumento possui duas alças paralelas, sendo uma fixa e outra móvel

que pode ser ajustada em cinco posições diferentes (Figueiredo *et al.*, 2007), propiciando um ajuste de acordo com a mão do paciente. Este aparelho contém um sistema fechado hidráulico que mede a quantidade de força produzida por uma contração isométrica aplicada sobre as alças e a força de preensão da mão é registrada em quilogramas ou libras (Figueiredo *et al.*, 2007).

A testagem foi feita com a participante sentada, ombro aduzido, cotovelo fletido a 90°, antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho entre 0 a 30° graus de extensão. Realizou-se a média de três medidas para cada mão. As medições foram aferidas com intervalo de 30 segundos e intercaladas entre os lados.

5.5.6 Avaliação da composição de massa corporal

A avaliação da composição de massa corporal foi realizada através do DXA (*Dual X-Ray Absorptiometry*) no equipamento Hologic WI. O exame consiste na avaliação com o uso do *software* de Corpo Total na qual é realizada a varredura do tecido ósseo, massa magra e massa gorda nas diferentes regiões anatômicas (cabeça, região torácica e lombar, braços, pernas e pelve).

5.6 Análise estatística

Os dados descritivos são expressos em média (desvio-padrão) quando a distribuição for normal, mediana para dados não-normais, porcentagem e percentis. Para a análise de normalidade da amostra foi adotado o Teste de Shapiro -Wilk. A escolha do teste de normalidade Shapiro Wilk deve-se ao fato de ele ser mais eficiente para diferentes distribuições e tamanhos de amostras quando comparado a outros testes de normalidade (Callegari-Jacques, 2003). Para análise de correlações foram utilizados os testes de Pearson, para variáveis com distribuição normal, e de Spearman para não-normal. Para a análise de diferença entre médias de amostras pareadas no tempo inicial e no tempo final foram utilizados os testes T de Student, para distribuição normal, e Wilcoxon para não-normal. Para comparação de médias entre duas amostras independentes, Teste de Mann-

Whitney U. Para a definição da diferença percentual entre as variáveis, utilizou-se a seguinte expressão:

$$\Delta\% = 100 \frac{var(T1) - var(T0)}{var(T0)} \quad (1)$$

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O *software* utilizado para a análise foi o SPSS versão 18.0

6 RESULTADOS

Os resultados serão divididos em duas seções. Na primeira, será descrita a amostra, bem como a correlação entre as variáveis medidas no momento inicial (antes da intervenção). Na segunda, serão apresentados os resultados em razão da diferença do momento inicial e final (depois da intervenção) do estudo.

6.1 *Descrição e análise da amostra no momento inicial*

Após a triagem dos níveis séricos de 25(OH)D de 80 voluntárias, 54 participantes foram recrutadas. Dessas, duas foram excluídas durante o estudo, uma por óbito e outra por má adesão aos critérios do estudo. As características da amostra são apresentadas na Tabela 4. A idade média das participantes foi de 72 ± 9 anos. As comorbidades mencionadas pelas participantes foram: 81,1% Hipertensão Arterial Sistêmica, 32,1% Diabetes Mellitus, 35,8% Dislipidemia, 11,3% Gastrite, 30,2% Depressão, 17% Osteoartrose. As classes medicamentosas mais utilizadas pelas participantes foram anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, estatinas, inibidores da bomba de prótons e anti-depressivos, respectivamente 81,1%, 32,1%, 35,8%, 34%, 47,2%. Nove participantes relataram o uso de protetor solar diariamente e, dentre essas, três, exposição solar. Doze informaram realizar exercícios físicos rotineiramente. Doze participantes referiram história de fratura nos últimos cinco anos. Os sítios de fraturas apontados foram seis em antebraço, duas na mão, uma em fêmur, duas em tibia/fíbula, duas no pé e uma no tórax. Das 52 participantes analisadas, 28 apresentaram deficiência de vitamina D e 24 insuficiência antes da intervenção. Hiperparatireoidismo secundário estava presente em 63% da amostra antes da intervenção.

A Tabela 5 apresenta perfil bioquímico, força de preensão manual e composição corporal das participantes no tempo inicial (antes da intervenção). As variáveis apresentaram distribuição normal de acordo com teste de Shapiro-Wilk (valor de $p > 0,05$ e estatística $> 0,9$) à exceção da Cr e IL-6 que apresentaram distribuição não-normal.

A Tabela 6 apresenta a comparação entre as médias dos subgrupos em função do valor sérico de 25(OH)D de características relevantes para a pesquisa no momento inicial (T0).

Tabela 4. Características basais das participantes da intervenção

Variável	Média ± DP	Mediana	% (N)	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	72 ±9	70	96,3% (52)	60	96
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 5,6	27,89	96,3% (52)	19,43	42,62
Estado marital					
Sem companheiro			85,2% (46)		
Escolaridade					
≤ 8 anos de estudo			68,5% (37)		
Fumante					
Não			92,6% (50)		
Número de comorbidades	2,61 ± 1,12	3		0	5
Número de medicamentos	4,5 ± 2,9	4,5		0	13
Exposição solar					
Não			94,4 % (51)		
Uso de protetor solar					
Não			83,3 % (45)		
Exercício físico atual					
Não			77,8 % (42)		
História de fraturas nos últimos 5 anos					
Não			77,8% (42)		

IMC, índice de massa corporal; DP= desvio-padrão

Tabela 5. Perfil bioquímico, força palmar e composição corporal basais.

Variável (faixa de normalidade)	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
25(OH)D (≥ 30 ng/mL)	18,9 ± 6,65	-	5,0	29,6	12,5	24,8
Força de preensão manual (lb)	42,17 ± 14,12	-	14,95	64,95	28,88	53,35
Ureia (19 – 43 mg/dL)	41,65 ± 12,7	-	21	89	32	49
Creatinina* (0,53 – 1,00 mg/dL)	-	0,97	0,71	1,58	0,87	1,12
PTH (15 – 68,3 pg/mL)	87,15 ± 40,08	-	18,8	217,2	56,8	106,8
IL- 6* (< 7,0 pg/mL)	-	3,6	1,5	15,8	2,1	5,3
Cálcio sérico (8,4 -10,2 mg/dL)	9,56 ± 0,4	-	8,2	10,8	9,4	9,8
Massa gorda total (g)	27902 ± 9106	-	10956	53636	21458	34264
Massa magra total (g)	38663 ± 5546	-	28002	51895	34052	42228
Massa corporal total (g)	68347 ± 13578	-	43546	97844	58056	77217
Gordura (%)	40 ± 6,05	39,5	25,2	54,8	35,8	44,1

*A Cr e IL-6 apresentam distribuição não-normal

Tabela 6. Comparação das médias das principais variáveis no momento inicial (T0) entre os subgrupos.

Variável	Deficiente (28)	Insuficiente (24)	p*
25(OH)D	13,55 ± 3,37	25,13 ± 3,01	0,000
Cr (mg/dL)	1,02 ± 0,21	0,97 ± 0,10	0,340
Ur (mg/ dL)	43 ± 15,5	40,08 ± 8,5	0,395
PTH(pg/mL)	79,2 (18,8 - 217,2)**	82,5 (49,2 - 176,2)**	0,84
IMC (kg/m ²)	27,60 ± 6,3	30,08 ± 5,22	0,127
Massa magra (g)	37624 ± 5183	39875 ± 5815	0,151
Força palmar (lb)	36,81 ± 13,83	48,42 (19,15 - 62,5)**	0,004

*p significativo > 0,05; ** distribuição não-normal: mediana (mínimo - máximo)

Ao realizar a análise de correlação entre as variáveis apresentadas na Tabela 6, verificou-se o seguinte: nas participantes deficientes, houve correlação entre a força palmar e a massa magra ($r = 0,40$ $p = 0,04$), entre 25(OH)D e força palmar ($r = 0,35$ $p = 0,05$) e entre 25(OH)D e PTH uma tendência à correlação inversa ($r = -0,30$ $p = 0,10$). O hiperparatireoidismo secundários estava presente em 68% das participantes com deficiência de vitamina D. Nas insuficientes, o hiperparatireoidismo secundário estava presente em 58% da amostra. Houve correlação positiva apenas entre PTH e percentual de gordura corporal ($r = 0,38$ $p = 0,07$).

A Figura 2 mostra o mapa de correlação entre as variáveis no momento inicial do estudo na amostra total. Para interpretação da força de relação, utilizaram-se os seguintes parâmetros: $|r| = 0$ correlação nula; $0 - 0,3$ fraca; $0,3 - 0,6$ moderada; $0,6 - 0,9$ forte; $0,9 - 1$ muito forte; 1 plena (Callegari-Jacques, 2003). Os valores de correlação (r) estão apresentados na diagonal inferior e os valores de significância (p) na parte superior. Segue o exemplo:

- verificação da correlação de 25(OH)D e força palmar: no eixo inferior da figura procurar pela variável 25(OH)D, seguir pela coluna até encontrar a força palmar no eixo lateral, o valor encontrado na diagonal inferior corresponde à correlação, no caso, $r = 0,43$. Para a verificação do valor do p basta a inversão dos eixos, força muscular (FM)

no eixo inferior e 25(OH)D no eixo lateral, o ponto de encontro entre elas na diagonal superior corresponde ao valor de significância, no caso, $p = 0,001$.

Figura 2: Mapa de correlação entre as variáveis antes da intervenção.



n comorb: número de comorbidades; n medic: número de medicamentos; D = nível sérico de 25(OH)D; Ur: ureia; PTH: paratormônio; Ca: cálcio sérico; MG: massa gorda; MM: massa magra; MT: massa total; G: percentual de gordura; FM: força muscular; Cr: creatinina sérica; IL: interleucina-6.

Ao realizar a análise dos dados em subgrupos de acordo com a faixa etária, foram obtidas as seguintes correlações. No subgrupo com idade entre 60 a 64 anos (17 participantes), não houve correlação significativa clinicamente. No subgrupo de 65 a 69 anos (8 participantes), houve correlação forte entre percentual de gordura corporal e PTH ($r = 0,74$ $p = 0,03$). No subgrupo com idade igual ou superior a 70 anos (27 participantes), os níveis de 25(OH)D tiveram correlação moderada com PTH ($r = -0,496$ $p = 0,008$) e com força de prensão manual ($r = 0,498$ $p = 0,008$). A força de prensão manual

apresentou correlação moderada com os níveis de IL-6 ($r = -0,40$ $p = 0,03$). O PTH apresentou correlação forte com a Cr ($r = 0,702$ $p = 0,000$)

Na análise dos dados do subgrupo com nível de PTH $> 68,3$ pg/ml (hiperparatireoidismo) (33 participantes), os resultados com significância estatística e clinicamente relevantes foram as correlações dos níveis séricos de 25(OH)D com massa gorda, percentual de gordura, força de preensão manual, IL-6 com os respectivos valores: $r = 0,394$ $p = 0,02$; $r = 0,486$ $p = 0,004$; $r = 0,454$ $p = 0,008$; $r = -0,315$ $p = 0,07$. Assim como na análise da subpopulação etária superior ou igual a 70 anos, houve correlação entre força de preensão manual e IL-6 no subgrupo com PTH $> 68,3$ pg/ml ($r = -0,45$ $p = 0,009$).

No subgrupo com IMC < 30 kg/m² (31 participantes), a força de preensão manual apresentou forte correlação com a IL-6 ($r = -0,66$ $p = 0,000$).

6.2 Análise da amostra após intervenção

Das 52 participantes que receberam suplementação de colecalciferol durante as doze semanas, 90,4% atingiram os níveis séricos normais de 25(OH)D. A Tabela 7 apresenta as médias das principais variáveis antes e após a intervenção e a significância do teste de diferença entre as médias. O Apêndice B apresenta os histogramas antes e depois da intervenção, para as variáveis 25(OH)D, PTH, IL-6 e força de preensão palmar.

Tabela 7. Significância da diferença entre as médias das variáveis no momento inicial (T0) e final (T1).

	T0 Média ± DP	T1 Média ± DP	p*
PTH (pg/mL)	87,15 ± 40,08	67,55 ± 30,04	0,000
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9,56 ± 0,4	9,4 ± 0,35	0,004
Massa magra (g)	38663 ± 5546	38159 ± 6185	0,132
Massa gorda (g)	27902 ± 9106	29175 ± 8402	0,035
Gordura (%)	40 ± 6,05	41,66 ± 5,18	0,013
Força palmar (lb)	42,17 ± 14,12	42,55 ± 12,78	0,733
25(OH)D (ng/mL)	18,9 ± 6,65	38,15 (24,4 – 126,2)**	0,000
IL-6 (pg/mL)	3,6(1,5 -15,8)**	2,25 (1,5 – 45,9)**	0,04
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 5,6	28,7 ± 5,27	0,03

**distribuição não-normal, apresentou-se os valores da mediana (mínimo-máximo)

* p significativo $< 0,05$

Realizaram-se os testes de correlações entre todas as variáveis após a intervenção. Para as variáveis com distribuição normal, utilizou-se o teste de correlação de Pearson e para as assimétricas, correlação de Spearman. Os resultados significativos são apresentados a seguir:

- 25(OH)D x PTH: $r = -0,24$ $p=0,01$;

- FM x IL: $r = -0,50$ $p = 0,000$;

- IL x Ca^{++} : $r = -0,40$ $p = 0,003$;

- MM x FM: $r = 0,38$ $p = 0,007$;

- FM x Ca^{++} : $r = 0,28$ $p = 0,04$.

Ao realizar os testes de correlação de Pearson entre a diferença das variáveis no T0 e T1, foram obtidos os seguintes resultados significativos estatisticamente e clinicamente relevantes:

- diferença da variação absoluta de PTH x diferença da variação absoluta de Ca^{++}
 $r = -0,433$ $p = 0,002$;

- diferença da variação absoluta de PTH x diferença da variação absoluta de massa magra $r = 0,308$ $p = 0,03$.

A diferença da variação absoluta de 25(OH)D é uma variável não-normal, portanto para suas correlações foram utilizados os testes de correlação de Spearman com os seguintes resultados:

- diferença da variação absoluta de 25(OH)D x diferença absoluta de massa gorda
 $r = 0,346$ $p = 0,015$;

- diferença da variação absoluta de 25(OH)D x diferença absoluta de massa magra
 $r = -0,345$ $p = 0,015$.

A Tabela 8 mostra as correlações em razão da diferença da variação absoluta entre as variáveis levando-se em conta a divisão em alguns subgrupos de interesse para análise de resultados. Para elaboração da mesma, foram analisadas as correlações par-a-par das seguintes variáveis: 25(OH)D, PTH, Ca^{++} , FM, MM, MG, IL, G. Optou-se pela apresentação apenas dos resultados significativos estatisticamente.

A Tabela 9 compara as médias das principais variáveis entre T0 e T1 do subgrupo inicialmente deficiente em relação à vitamina D sérica.

Tabela 8. Correlação da diferença das variáveis (T1-T0) por subgrupos da amostra.

Subgrupos	n	Pontos de corte	Pares analisados	r	p
Idade (anos)	17	60 – 64	$\Delta D \times \Delta MG$	0,527*	0,036
			$\Delta D \times \Delta MM$	-0,509	0,04
	8	65 – 69	$\Delta FM \times \Delta Ca$	-0,797	0,032
			$\Delta Ca \times \Delta MM$	-0,414	0,032
27	≥ 70	$\Delta Ca \times \Delta PTH$	-0,501	0,008	
		$\Delta Ca \times \Delta PTH$	-0,501	0,008	
PTH (pg/mL)	33	$> 68,3$	$\Delta MG \times \Delta D$	0,461*	0,007
			$\Delta MM \times \Delta D$	-0,359*	0,04
IMC (kg/m ²)	31	< 30	$\Delta D \times \Delta MG$	0,497*	0,007
			$\Delta D \times \Delta MM$	-0,361*	0,059
	21	≥ 30	$\Delta PTH \times \Delta MM$	0,553	0,009
			$\Delta PTH \times \Delta Ca$	-0,523	0,015
Status D (ng/mL)	28	< 20	$\Delta MM \times \Delta IL$	0,513*	0,015
			$\Delta MM \times \Delta PTH$	0,407	0,043
			$\Delta Ca \times PTH$	-0,456	0,019
Força palmar (lb)	28	< 44	$\Delta Ca \times \Delta PTH$	-0,523	0,005
			$\Delta PTH \times \Delta MM$	0,446	0,02
	24	≥ 44	$\Delta D \times \Delta MM$	-0,541*	0,009

Onde: Δ , variável final – variável inicial; D = 25(OH)D; MG = massa gorda; MM = massa magra; FM = força muscular; PTH = paratormônio; Ca⁺⁺ = cálcio sérico; IL = interleucina – 6 ; G = percentual de gordura; r= coeficiente de correlação; n = tamanho amostral do subgrupo
p significativo < 0,05; * correlação de Spearman

Tabela 9. Comparação entre as médias inicial e final nos subgrupos classificados como deficientes e insuficientes antes da intervenção.

Deficientes	T0 Média ± DP	T1 Média ± DP	p*
PTH (pg/mL)	79,2 (18,8 – 217,2)**	58,24 ± 24,25	0,001
Massa magra (g)	37630 ± 5492	36131 ± 5486	0,006
Gordura (%)	39 ± 5,9	42 ± 5,6	0,000
25(OH)D (ng/mL)	13,60 ± 3,5	53,35 (24,4 – 126,2)**	0,000
IL-6 (pg/mL)	4,0 (1,5 -10,5)**	3,5 (1,5 – 45,9)**	0,355
Força palmar (lb)	36,70 ± 14,08	37,75 ± 11,88	0,489
IMC (kg/m ²)	28,56 ± 6,18	27,91 ± 5,35	0,08
Massa gorda (g)	25995 ± 8631	27787 ± 8509	0,000
Insuficientes			
PTH (pg/mL)	82,5 (49,2 – 176,7)**	76,45 ± 33,54	0,018
Massa magra (g)	39874 ± 5815	40272 ± 6270	0,423
Gordura (%)	42 ± 5,33	41,60 ± 4,83	0,6
25(OH)D (ng/mL)	25,13 ± 3,01	35,95 (27,6 – 47,5)**	0,000
IL-6 (pg/mL)	2,55 (1,5 – 15,8)**	2,1 (1,5 – 12)**	0,046
Força palmar (lb)	48,42 ± 11,92	47,95 ± 11,74	0,707
IMC (kg/m ²)	30,08 ± 5,22	29,5 ± 5,17	0,003
Massa gorda	30954 ± 8917	30620 ± 8216	0,512

**distribuição não-normal, apresentou-se os valores da mediana (mínimo-máximo)

* p significativo < 0,05

Foram feitas análises de correlação entre todas as variáveis quantitativas para cada subgrupo após a intervenção em relação ao status inicial de 25(OH)D. Os resultados significativos encontrados estão a seguir:

No subgrupo com deficiência de 25(OH)D houve correlação entre 25(OH)D e força muscular ($r = 0,52$ $p = 0,005$), força muscular e IL6 ($r = -0,44$ $p = 0,02$), IL6 e 25(OH)D ($r = -0,42$ $p = 0,02$). Além dessas correlações, houve associação linear negativa entre hiperparatireoidismo secundário ($PTH > 68,3$ pg/mL) e força muscular entre as participantes com força palmar < 44 lb ($r = -0,65$ $p = 0,009$).

No subgrupo com insuficiência, houve correlação entre 25(OH)D e as seguintes variáveis:

- PTH $r = -0,52$ $p = 0,009$;
- Massa magra $r = -0,55$ $p = 0,005$;
- IMC $r = -0,40$ $p = 0,05$;
- IL6 $r = -0,39$ $p = 0,06$;

Além dessas, houve correlação entre IL6 e as seguintes variáveis:

- PTH $r = 0,40$ $p = 0,05$;
- Força muscular $r = -0,35$ $p = 0,09$.

Na análise da hipovitaminose D, observou-se que a variação de 25(OH)D sérica foi quatro vezes maior no subgrupo das participantes com deficiência no início da intervenção, conforme Tabela 10.

Tabela 10. Comparação da variação absoluta dos níveis de 25(OH)D entre os subgrupos.

	Deficiente	Insuficiente	p
ΔD	42,60	9,4	0,000

*p significativo $< 0,05$ – Teste T de Mann Whitney U; $\Delta D = 25(OH)D$ final – 25(OH)inicial

Ao analisar o impacto de cada gota do medicamento DePura[®] (1 gota = 500 U de colecalciferol) na variação do nível sérico de 25(OH)D, o resultado foi de um ganho médio de 0,03 ng/mL ($p = 0,001$).

A Tabela 11 mostra a comparação entre as diferenças percentuais ($\Delta\%$, Equação 1) das principais variáveis do estudo nos subgrupos classificados como deficientes e insuficientes de vitamina D sérica no início da intervenção.

Tabela 11. Comparação entre as médias da variação percentual entre os subgrupos.

Variável	Deficientes ($\Delta\%$)	Insuficientes ($\Delta\%$)	p^*
25(OH)D	328 ± 209	45 ± 29	0,000
Força palmar**	0 ± 30	0 ± 15	0,565
PTH	-27 ± 23	-11 ± 24	0,028
IL**	-14 ± 166	-26 ± 85	0,462
Ca	-0,5 ± 4	-2,3 ± 2,9	0,123
Massa magra	-3,8 ± 6	0,9 ± 5	0,006
Massa gorda	8 ± 8	-0,3 ± 8	0,001
Percentual de gordura**	7,4 ± 7	0,4 ± 8	0,001

* p significativo < 0,05; **distribuição não-normal Teste T de Mann Whitney U;

No Apêndice B, encontram-se os histogramas das principais variáveis apresentadas no estudo. Para sumarizar os principais resultados supracitados, segue a Figura 3 que apresenta o comportamento qualitativo para amostra total e seus subgrupos baseado na comparação entre as médias antes e após a intervenção.

Figura 3: Análise qualitativa das principais variáveis na amostra total e seus subgrupos. Onde \uparrow indica incremento após a intervenção, \downarrow decremento e \rightarrow inalterado.

	Amostra Tabela 4	Deficientes Tabela 6	Insuficientes Tabela 6
25(OH)D	\uparrow	\uparrow	\uparrow
FM	\rightarrow	\rightarrow	\rightarrow
MM	\rightarrow	\downarrow	\rightarrow
PTH	\downarrow	\downarrow	\downarrow
IL-6	\downarrow	\rightarrow	\downarrow
MG	\uparrow	\uparrow	\rightarrow
% G	\uparrow	\uparrow	\rightarrow

7 DISCUSSÃO

O envelhecimento populacional traz consigo morbidades que podem afetar o equilíbrio e a homeostase do organismo. Entre estas situações, pode-se colocar a hipovitaminose D, atualmente atribuída a uma série de causas, tanto intrínsecas e outras extrínsecas ao indivíduo, tais como, localização geográfica, idade, pigmentação cutânea, uso de protetor solar, receptores de vitamina D, percentual de gordura corporal dentre outras.

Neste contexto, nesta pesquisa verificou-se que as participantes não usavam protetor solar, mas também não se expunham ao sol. A falta de exposição solar pelas participantes é um dos fatores que podem justificar a presença de hipovitaminose D. De acordo com a literatura (Saraiva *et al.*, 2005), os níveis circulantes de 25(OH)D correlacionam-se diretamente com a quantidade de exposição ao sol. Além disso, há evidências de que mulheres idosas apresentam menores valores de 25(OH)D (Mithal *et al.*, 2009) bem como habitar áreas urbanas é um preditor de baixos níveis. A poluição do ar nas cidades age como uma barreira aos raios ultravioleta (Agarwal *et al.*, 2002). O nosso estudo mostrou que as participantes apresentam, quase na sua totalidade, os fatores de risco expostos acima, ou seja, idosas, moradoras de área urbana e sem exposição solar regular.

Diante dessas características da amostra, o resultado foi que das 80 participantes triadas, 67,5% apresentaram hipovitaminose D. Apesar do estudo não ser de prevalência, esse percentual chamou a atenção. É sabido que os dados sobre o status de vitamina D são escassos na população brasileira. No entanto, conforme literatura (Saraiva *et al.*, 2005), as estimativas são de 41,9% de insuficiência e de 15,4% de deficiência, o que totaliza 57,3% de hipovitaminose. Essa diferença pode ser atribuída ao fato de que a maioria dos estudos brasileiros sobre os níveis de 25(OH)D ocorreram em São Paulo com a posição geográfica 23°34'S, enquanto que Porto Alegre apresenta latitude 30°01'S. A posição mais ao sul do país pode favorecer a menor incidência de raios ultravioleta e, portanto, níveis menores de 25(OH)D séricos. Conforme apresentado anteriormente, o valor médio de 25(OH)D sérico na população antes da intervenção foi de $18,9 \pm 6,65$. Em comparação a outro estudo nacional recente em idosas (Genaro *et al.*, 2015), os valores não divergem ($19,7 \pm 7,1$). No entanto, os valores médios de PTH apresentaram diferença.

Nesse estudo nacional, foram de $48,8 \pm 14,8$ e $87,15 \pm 40,08$ no nosso estudo. Apesar de valores de 25(OH)D semelhantes, a amostra geral desta pesquisa apresentou maior aumento na função metabólica da paratireoide.

Na análise geral do grupo na Tabela 5, a média das participantes apresentou força de preensão palmar inferior a 44 lb ($< 20\text{kg}$). Segundo Cruz-Jentoft (2010) *et al.* um dos determinantes da sarcopenia é a força de preensão palmar inferior a 20 kg. Portanto, essa relação direta entre os níveis séricos de 25(OH)D e força de preensão palmar antes da intervenção conforme apresentado na Figura 2 correlaciona-se com a possibilidade de que a hipovitaminose D aumente o risco de sarcopenia. Estudo conduzido por Genaro *et al.* (2015) demonstrou que a deficiência de vitamina D estava presente em 41% de uma amostra de idosas com sarcopenia. Outro estudo prospectivo baseado em população (Visser *et al.*, 2006) apresentou que baixos níveis séricos de 25(OH)D e altos níveis de PTH aumentam o risco de sarcopenia em indivíduos com idade superior a 65 anos. Além disso, estes estudos mostraram que o risco de sarcopenia foi superior em indivíduos com níveis basais de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, sendo que tais achados foram baseados na força de preensão palmar.

Apesar de existir alguns estudos (Mastaglia *et al.*, 2011; Janssen *et al.*, 2013; Gumieiro *et al.*, 2015) associando a força muscular à vitamina D, esse tema ainda é polêmico e com resultados controversos. Marantes *et al.* (2011) não encontraram associação consistente entre os níveis de 25(OH)D ou PTH com massa ou força muscular na população com idade superior a 50 anos. Nessa mesma linha, um estudo com 367 octagenários não confirmou a associação entre níveis de 25(OH)D e força de preensão palmar (Matheï *et al.*, 2013), o que não alteraria a performance física em idosos.

Entretanto, no nosso estudo, ao se analisar o PTH em relação aos subgrupos iniciais (deficientes e insuficientes), verifica-se que não há diferença estatística entre os grupos. Esses achados podem levar a pensar que existem fatores diferentes, intrínsecos de cada organismo, que influenciam o comportamento de controle da homeostase da vitamina D e que em algum momento pode levar a uma estabilização do PTH, independentemente do valor sérico de 25(OH)D. Apesar de não haver diferença estatística entre os subgrupos quanto aos valores de PTH e massa magra basais, houve diferença em relação à força de preensão palmar. Essa diferença de força palmar entre os subgrupos mostra novamente a

existência de relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e desempenho muscular, no caso representado pela força de preensão palmar.

Neste estudo não houve variação significativa, nem da massa magra muscular nem da força de preensão palmar após a suplementação de vitamina D na população geral. Esses resultados estão de acordo com a parcela da literatura científica que demonstrou que a suplementação de vitamina D não teve efeito significativo sobre a massa muscular (Beaudart *et al.*, 2014). No entanto, há um estudo (Gupta *et al.*, 2010) que demonstrou que seis meses de suplementação de colecalciferol e carbonato de cálcio aumentaram a força muscular e o desempenho físico em indivíduos com hipovitaminose D.

Apesar de a suplementação de vitamina D neste estudo não ter sido associada com ganho de força de preensão palmar, nem com ganho de massa magra muscular, houve uma importante redução do PTH após a suplementação e uma correlação inversa significativa entre os níveis de 25(OH)D após a intervenção e PTH, além de correlações diretas entre massa magra e força de preensão palmar. Isso pode ser um fator contribuidor para que as participantes, de maneira geral, não terem apresentado perda de massa magra e nem de força muscular durante o período da intervenção. Esses resultados estão em acordo com a literatura (Clark *et al.*, 2015), onde ocorre uma correlação inversa entre 25(OH)D e PTH, ou seja, baixos níveis de 25(OH)D aumentam a atividade do PTH para manter a homeostase do cálcio.

Os mecanismos que influenciam o papel da vitamina D na composição corporal e a força muscular são múltiplos e devem ser analisados conjuntamente. Para somar-se nessa complexa rede, há o papel dos marcadores inflamatórios. Nessa intervenção, optou-se por avaliar a IL-6 e suas correlações. Em humanos, as citocinas tais como IL-6, IL-10 e Proteína C Reativa (PCR) não só mediam as respostas inflamatórias, mas também funcionam como potenciais biomarcadores da inflamação relacionadas às doenças crônicas (Chandler *et al.*, 2014). Estudo recente (Chandler *et al.*, 2014) demonstrou que há forte associação, independente de marcadores inflamatórios e níveis de 25(OH)D. A literatura sugere que níveis inflamatórios elevados parecem ter um papel no declínio funcional em idosos. Um estudo prospectivo sugeriu um componente inflamatório relacionado à perda de força muscular em idosos (Schaap *et al.*, 2006). Nosso estudo mostrou uma redução significativa dos níveis de IL-6 após a suplementação de vitamina

D na população geral, o que corrobora a informação acima descrita de associação entre baixos níveis séricos de 25(OH)D e aumento de marcadores inflamatórios.

Outros fatores também estão envolvidos no processo inflamatório do organismo. Nesse contexto, sabe-se que a gordura corporal, especialmente a localizada na região abdominal, é considerada ativa do ponto de vista hormonal, causando inflamação de baixo grau (Vitezova *et al.*, 2016). Postula-se que a obesidade possa ser um fator de aumento no catabolismo da vitamina D, levando a menores níveis de 25(OH)D (Vitezova *et al.*, 2016). Estudo conduzido, através de randomização Mendeliana, foi composto por participantes com IMCs maiores e que mostrou menores concentrações séricas de 25(OH)D nestes sujeitos (Vimalleswaran *et al.*, 2013). Neste contexto, estudos transversais (Beydoun *et al.*, 2010; Earthman *et al.*, 2012) têm apresentado rotineiramente uma associação entre baixos níveis de vitamina D e obesidade, no entanto, a natureza dessa associação permanece incerta (Larsen *et al.*, 2016). Já alguns estudos observacionais encontraram correlação positiva entre níveis séricos de 25(OH)D e composição corporal (IMC, massa gorda corporal e massa magra) (Moschonis *et al.*, 2009; Earthman *et al.*, 2012; Hao *et al.*, 2014).

Nosso estudo mostrou que houve correlação direta entre níveis de 25(OH)D, massa gorda corporal e percentual de gordura. Essa correlação repetiu-se, mesmo quando analisados os subgrupos em relação à faixa etária, nível de PTH e IMC. Os resultados mostram que essa relação é estabelecida nas idosas com menor faixa etária, na presença de hiperparatireoidismo e nos indivíduos com IMC na faixa de normalidade ou sobrepeso. Esse achado sugere que possa haver um perfil para a interação positiva entre os níveis de 25(OH)D e tecido adiposo até um limiar, pois, por exemplo, não foi verificada associação entre os níveis de 25(OH)D nas participantes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Outros autores (Larsen *et al.*, 2016) defendem que a relação entre os níveis de 25(OH)D e alterações nas medidas de adiposidade são inconsistentes. Estudos prospectivos avaliando a associação entre 25(OH)D e subsequente alteração de peso corporal foram inconclusivos (Young *et al.*, 2009; Gilbert-Diamond *et al.*, 2010; Mai *et al.*, 2012). Uma meta-análise recente com 12 estudos randomizados não demonstrou efeitos significativos na suplementação de vitamina D na redução do peso corporal (Pathak *et al.*, 2014). Outro estudo analisou 10898 indivíduos de três coortes prospectivas da Europa e não encontrou nenhuma associação significativa entre níveis de 25(OH)D e

variações na redução do peso corporal e circunferência abdominal (Larsen *et al.*, 2016). Esse último estudo demonstra que qualquer relação causal entre níveis de 25(OH)D e peso corporal não ocorre. Os estudos prévios de maneira geral não levam em conta as possíveis interações com a predisposição genética à obesidade (Larsen *et al.*, 2016). Seria, portanto, mais apropriado investigar a interação entre os fenótipos e níveis de 25(OH)D em relação às subseqüentes reduções de massa gorda e peso corporal (Larsen *et al.*, 2016).

Seguindo esse pensamento, observou-se que as participantes com deficiência de vitamina D, apesar de terem tido redução significativa do PTH e aumento do nível sérico de 25(OH)D após a intervenção, apresentaram redução da massa magra e aumento da massa gorda. Esse fato sugere, como já citado anteriormente, que possa haver questões genéticas associadas às alterações da composição corporal que vão além da simples suplementação de 25(OH)D. Além disso, nosso estudo avaliou IMC, percentual de gordura corporal total e massa gorda total, o que pode ser uma limitação para demonstração esperada da correlação inversa entre níveis de 25(OH)D e massa gorda. Estudos recentes (Andreozzi *et al.*, 2016; Rontoyanni *et al.*, 2017) consideram a perimetria da circunferência abdominal e a razão entre a massa gorda andróide/ginóide e não o IMC e massa gorda corporal total. Ainda não está claro se o status de vitamina D está associado com a massa gorda acumulada em regiões específicas do corpo e qual a direção dessas associações (Vitezova *et al.*, 2016). A redução de massa magra demonstrada após a intervenção no subgrupo com deficiência é explicada pelo ganho de massa gorda corporal como parte do processo de liposubstituição fisiológico (Vitezova *et al.*, 2016). Já no subgrupo com insuficiência, não houve variação significativa, nem de massa magra, nem de massa gorda.

Após a intervenção com a suplementação de vitamina D, algumas correlações no subgrupo com deficiência ficaram mais claras e de acordo com o esperado. Dentre elas, 25(OH)D e força muscular. Como supracitado, ainda é controverso a influência da vitamina D no ganho de massa muscular. Nosso estudo não demonstrou ganho de força muscular após a intervenção, mas o fato de mostrar moderada correlação entre essas variáveis é uma forma indireta de demonstração da plausibilidade da hipótese de que a vitamina D possa acarretar ganho de força muscular. Além disso, para fortalecer esse achado, houve correlação inversa entre força muscular e IL-6 ($r = -0,44$ $p = 0,02$) e entre IL-6 e 25(OH)D ($r = -0,42$ $p = 0,02$), mostrando baixos níveis séricos de 25(OH)D podem estar relacionados a um aumento do estado inflamatório com liberação de citocinas e

essas, por sua vez, são catabólicas ao músculo esquelético com redução da função muscular em indivíduos idosos (Schaap *et al.*, 2006). Há várias evidências (Sadeghi *et al.*, 2006; Cantorna, 2008; Yusupov *et al.*, 2010) que apoiam o papel imunoregulador da vitamina D.

Essas possibilidades são reafirmadas ao analisar as correlações após a intervenção no subgrupo com insuficiência. Tal como no subgrupo com deficiência, houve correlação inversa entre os valores finais de 25(OH)D e IL-6, PTH, massa gorda corporal, força muscular e IL-6 e positiva entre PTH e IL-6. No entanto, nesse subgrupo se destaca a correlação inversa entre os valores finais de 25(OH)D e massa gorda corporal. Esse resultado segue a tendência de alguns estudos (Vitezova *et al.*, 2016; Rontoyanni *et al.*, 2017) que apresentam concentrações circulantes de 25(OH)D inferiores em indivíduos com maior massa gorda e vice-versa. Tem sido sugerido que possa haver um aumento no catabolismo de vitamina D no tecido adiposo (Wortsman *et al.*, 2000).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se afirmar que a suplementação de vitamina D na amostra afeta o comportamento dos níveis de PTH, IL-6, massa gorda corporal e percentual de gordura corporal. No subgrupo com deficiência esse comportamento se repete, com exceção da IL-6, que não apresentou alteração significativa, bem como no subgrupo com insuficiência, apenas o PTH e IL-6 sofreram influência da suplementação. Nesse contexto, pode-se acreditar que existem diferenças entre os deficientes e insuficientes que possivelmente vão além dos níveis séricos de 25(OH)D.

Algumas limitações podem ser pontuadas nessa pesquisa. A duração do período de intervenção pode não ter sido longo o suficiente para demonstrar alterações na força de preensão palmar e na massa magra corporal. Algumas variáveis que interferem na composição corporal também podem ter exercido alguma influência, como, por exemplo, padrão alimentar e nível de atividade física. Talvez a comparação em relação a um grupo controle poderia dar robustez à interpretação de alguns achados, o que também poderia ser dito em relação ao tamanho amostral.

Espera-se que o presente estudo possa servir de base para investigações futuras no sentido de evidenciar o papel da vitamina D na força muscular e na composição corporal.

9 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo mostraram que:

- Houve associação da suplementação da vitamina D com redução dos níveis séricos de PTH;

- Houve associação da suplementação da vitamina D com redução dos níveis séricos de IL-6;

- Não houve associação da suplementação da vitamina D com força de prensão palmar;

- Não houve associação da suplementação da vitamina D e massa magra corporal.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, E. et al. Malnutrition in the elderly: A narrative review. **Maturitas**, Amsterdam, v. 76, n. 4, p. 296-302, 2013.
- AGARWAL, K. S. et al. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 87, n. 2, p. 111-113, 2002.
- AGARWAL, N. et al. Effect of two different doses of oral cholecalciferol supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in healthy Indian postmenopausal women: A randomized controlled trial. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Mumbai, v. 17, n. 5, p. 883-889, 2013.
- AL-SHOHA, A. et al. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. **Endocrine Practice**, Jacksonville, v. 15, n. 6, p. 528-533, 2009.
- ALLEY, D. E. et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, D. C., v. 69, n. 5, p. 559-566, 2014.
- ANDREOZZI, P. et al. Relationship between vitamin D and body fat distribution evaluated by DXA in postmenopausal women. **Nutrition**, Burbank, v. 32, n. 6, p. 687-692, 2016.
- ANNWEILER, C. et al. Fall prevention and vitamin D in the elderly: An overview of the key role of the non-bone effects. **Journal of Neuroengineering and Rehabilitation**, London, v. 7, p. 1-13, 2010.
- ANNWEILER, C. et al. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, Paris, v. 13, n. 10, p. 893-898, 2009.
- ARANTES, H. P. et al. Incidence of vertebral fractures in calcium and vitamin D-supplemented postmenopausal Brazilian women with osteopenia or osteoporosis: data from Arzoxifene Generations Trial. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 54-59, 2016.
- AZIZIEH, F.; ALYAHYA, K. O.; RAGHUPATHY, R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. **Journal of Inflammation Research**, Auckland, v. 9, p. 51-57, 2016.
- BACZYNSKI, R. et al. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. **Kidney International**, New York, v. 28, n. 5, p. 722-727, 1985.
- BAHAT, G. et al. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. **Aging Clinical and Experimental Research**, Milano, v. 22, n. 3, p. 198-205, 2010.

BARKER, T. et al. Supplemental vitamin D increases serum cytokines in those with initially low 25-hydroxyvitamin D: a randomized, double blind, placebo-controlled study. **Cytokine**, Philadelphia, v. 71, n. 2, p. 132-138, 2015.

BARVENCIK, F.; AMLING, M. [Vitamin D metabolism of the bone]. **Orthopade**, Berlin, v. 44, n. 9, p. 686-694, 2015.

BEAUDART, C. et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 99, n. 11, p. 4336-4345, 2014.

BEYDOUN, M. A. et al. Associations among 25-hydroxyvitamin D, diet quality, and metabolic disturbance differ by adiposity in adults in the United States. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 95, n. 8, p. 3814-3827, 2010.

BEZRATI, I. et al. Association of plasma 25-hydroxyvitamin D with physical performance in physically active children. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Ottawa, v. 41, n. 11, p. 1124-1128, 2016.

BIRD, M. L. et al. Serum [25(OH)D] status, ankle strength and activity show seasonal variation in older adults: relevance for winter falls in higher latitudes. **Age and Ageing**, London, v. 42, n. 2, p. 181-185, 2013.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. Relevance of vitamin D in muscle health. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Boston, v. 13, n. 1, p. 71-77, 2012.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 80, n. 3, p. 752-758, 2004.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 84, n. 1, p. 18-28, 2006.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 367, n. 1, p. 40-49, 2012.

BORDELON, P.; GHETU, M. V.; LANGAN, R. Recognition and management of vitamin D deficiency. **American Family Physician**, Kansas City, v. 80, n. 8, p. 841-846, 2009.

BOZSODI, A. et al. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants. **Journal of Orthopaedic Research**, New York, v. 34, n. 11, p. 2031-2037, 2016.

BRITO, A. et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. **Food and Nutrition Bulletin**, Tokyo, v. 34, n. 1, p. 52-64, 2013.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CAMARGO, M. B. R. **Fatores determinantes do status de vitamina d em pacientes de um ambulatório especializado em osteoporose e sua interferência sobre a absorção de cálcio**. 2013. 209 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013.

CANTO-COSTA, M. H.; KUNII, I.; HAUACHE, O. M. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 91-98, 2006.

CANTORNA, M. T. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. **Nutrition Reviews**, Washington, D. C., v. 66, n. 10 Suppl. 2, p. S135-138, 2008.

CEGLIA, L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 12, n. 6, p. 628-633, 2009.

CHANDLER, P. D. et al. Impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in African Americans: results of a four-arm, randomized, placebo-controlled trial. **Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)**, Philadelphia, v. 7, n. 2, p. 218-225, 2014.

CHEN, J. et al. Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China national nutrition and health survey (CNNHS). **Nutrition Journal**, London, v. 16, n. 1, p. 3, 2017.

CHRISTAKOS, S.; DELUCA, H. F. Minireview: Vitamin D: is there a role in extraskeletal health? **Endocrinology**, Los Angeles, v. 152, n. 8, p. 2930-2936, 2011.

CHUNG, H. K. et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in Korean adults: findings from the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 6, p. e99185, 2014.

CLARK, P. et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. **Archives of Osteoporosis**, London, v. 10, p. 225, 2015.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, London, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

DALY, R. M. et al. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10 year prospective population-based study. **BMC Geriatrics**, London, v. 13, p. 71, 2013.

DAWSON-HUGHES, B. et al. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, London, v. 16, n. 7, p. 713-716, 2005.

- DE ARAUJO SILVA, T. A. et al. Sarcopenia and aging: etiological aspects and therapeutic options. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 391-397, 2006.
- DE LUIS, D. A. et al. Effect on quality of life and handgrip strength by dynamometry of an enteral specific supplements with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and vitamin D in elderly patients. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 32, n. 1, p. 202-207, 2015.
- DEUTCH, S. R. et al. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. **World Journal of Surgery**, New York, v. 24, n. 1, p. 102-107, 2000.
- DHANWAL, D. K. et al. Hand grip strength and its correlation with vitamin D in Indian patients with hip fracture. **Archives of Osteoporosis**, London, v. 8, n. 1-2, p. 158, 2013.
- DHESI, J. K. et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. **Journal of Bone and Mineral Research**, New York, v. 17, n. 5, p. 891-897, 2002.
- DONG, C. H. et al. Vitamin D supplementation for osteoporosis in older adults: can we make it help better? **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 20, n. 21, p. 4612-4621, 2016.
- DUKAS, L. C. et al. Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to daily calcium intake. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, Paris, v. 9, n. 5, p. 347-351, 2005.
- EARTHMAN, C. P. et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **International Journal of Obesity**, London, v. 36, n. 3, p. 387-396, 2012.
- FIGUEIREDO, I. M. et al. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 104-110, 2007.
- GARBER, A. J. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 71, n. 6, p. 1806-1821, 1983.
- GENARO, P. D. S. et al. Secondary hyperparathyroidism and its relationship with sarcopenia in elderly women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 60, n. 2, p. 349-353, 2015.
- GERDHEM, P. et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. **Osteoporosis International**, London, v. 16, n. 11, p. 1425-1431, 2005.
- GIFONDORWA, D. J. et al. Vitamin D and/or calcium deficient diets may differentially affect muscle fiber neuromuscular junction innervation. **Muscle & Nerve**, New York, v. 54, n. 6, p. 1120-1132, 2016.

GILBERT-DIAMOND, D. et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 92, n. 6, p. 1446-1451, 2010.

GREVE, J. M. D. A. **Tratado de medicina de reabilitação**. São Paulo: Roca, 2007.

GUMIEIRO, D. N. et al. Vitamin D serum levels are associated with handgrip strength but not with muscle mass or length of hospital stay after hip fracture. **Nutrition**, Burbank, v. 31, n. 7-8, p. 931-934, 2015.

GUPTA, R. et al. Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D-deficient Asian Indians: a randomized, controlled trial. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 73, n. 4, p. 445-451, 2010.

HAN, S. S. et al. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 23, n. 1, p. 65-75, 2014.

HAO, Y. et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with visceral adipose tissue in Chinese men with normal glucose tolerance. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 1, p. e86773, 2014.

HEANEY, R. P. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 77, n. 1, p. 204-210, 2003.

HENDY, G. N.; CANAFF, L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, London, v. 49, p. 37-43, 2016.

HIRANI, V. et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, D. C., v. 68, n. 9, p. 1112-1121, 2013.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HOLICK, M. F. MrOs is D-ficient. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 94, n. 4, p. 1092-1093, 2009a.

HOLICK, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 19, n. 2, p. 73-78, 2009b.

HOLICK, M. F. Vitamin D: a d-lightful solution for health. **Journal of Investigative Medicine**, Thorofare, v. 59, n. 6, p. 872-880, 2011.

HOLICK, M. F. Vitamin D: extraskeletal health. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, Philadelphia, v. 38, n. 1, p. 141-160, 2012.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HOLICK, M. F. et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 97, n. 4, p. 1153-1158, 2012.

HOUSTON, D. K. et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 176, n. 11, p. 1025-1034, 2012.

HUO, Y. R. et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. **Journal of the American Medical Directors Association**, Hagerstown, v. 16, n. 4, p. 290-295, 2015.

IKI, M. et al. Greater trunk muscle torque reduces postmenopausal bone loss at the spine independently of age, body size, and vitamin D receptor genotype in Japanese women. **Calcified Tissue International**, Berlin, v. 71, n. 4, p. 300-307, 2002.

JANSSEN, H. C. et al. Vitamin D and muscle function: Is there a threshold in the relation? **Journal of the American Medical Directors Association**, Hagerstown, v. 14, n. 8, p. 627.e13-628, 2013.

JIA, F. et al. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, New Rochelle, v. 17, n. 1, p. 30-34, 2013.

KALLMAN, D. A.; PLATO, C. C.; TOBIN, J. D. The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. **Journal of Gerontology**, St. Louis, v. 45, n. 3, p. M82-88, 1990.

KLEIN, G. L.; CASTRO, S. M.; GAROFALO, R. P. The calcium-sensing receptor as a mediator of inflammation. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, London, v. 49, p. 52-56, 2016.

KO, M. J. et al. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D status with skeletal muscle mass by sex and age group among Korean adults. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 114, n. 11, p. 1838-1844, 2015.

LARSEN, S. C. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Status and Longitudinal Changes in Weight and Waist Circumference: Influence of Genetic Predisposition to Adiposity. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 4, p. e0153611, 2016.

LOOKER, A. C. et al. Vitamin D status: United States, 2001-2006. **NCHS Data Brief**, Hyattsville, n. 59, p. 1-8, 2011.

MAEDA, S. S. et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 13, p. 14, 2013.

MAEDA, S. S. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.

- MAI, X. M. et al. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 175, n. 10, p. 1029-1036, 2012.
- MARANTES, I. et al. Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? **Journal of Bone and Mineral Research**, New York, v. 26, n. 12, p. 2860-2871, 2011.
- MASTAGLIA, S. R. et al. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, Paris, v. 15, n. 5, p. 349-354, 2011.
- MATHEĚ, C. et al. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study. **Age and Ageing**, London, v. 42, n. 2, p. 186-190, 2013.
- METCALFE, D. The pathophysiology of osteoporotic hip fracture. **McGill Journal of Medicine**, Montréal, v. 11, n. 1, p. 51-57, 2008.
- MITHAL, A. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis International**, London, v. 20, n. 11, p. 1807-1820, 2009.
- MOHAMMADI, Z. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and Bsm1) and osteoporosis: a systematic review. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, Tehran, v. 13, n. 1, p. 98, 2014.
- MOSCHONIS, G. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in postmenopausal women: the postmenopausal Health Study. **Menopause**, New York, v. 16, n. 4, p. 701-707, 2009.
- MUNNS, C. F. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 101, n. 2, p. 394-415, 2016.
- MUTT, S. J. et al. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 5, p. 228, 2014.
- OH, E. G. et al. Effects of a three-month therapeutic lifestyle modification program to improve bone health in postmenopausal Korean women in a rural community: a randomized controlled trial. **Research in Nursing & Health**, New York, v. 37, n. 4, p. 292-301, 2014.
- OLIVEIRA, R. M. et al. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 17, n. 4, p. 787-794, 2014.
- PARK, J. H. et al. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. **Menopause**, New York, v. 20, n. 7, p. 747-753, 2013.
- PATHAK, K. et al. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 15, n. 6, p. 528-537, 2014.

PERNA, L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline: A longitudinal study among non-demented older adults. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Basel, v. 38, n. 3-4, p. 254-263, 2014.

PETERSON, C. A.; HEFFERNAN, M. E. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. **Journal of Inflammation**, London, v. 5, p. 10, 2008.

PFEIFER, M. et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, Heidelberg, v. 109, n. 2, p. 87-92, 2001.

PINHEIRO, M. M. et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Nutrition Journal**, London, v. 8, p. 6, 2009.

PLAWECKI, K.; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, K. Bone health nutrition issues in aging. **Nutrients**, Basel, v. 2, n. 11, p. 1086-1105, 2010.

RADER, C. P.; CORSTEN, N.; ROLF, O. [Osteomalacia and vitamin D deficiency]. **Orthopade**, Berlin, v. 44, n. 9, p. 695-702, 2015.

REDZIC, M.; LEWIS, R. M.; THOMAS, D. T. Relationship between 25-hydroxyvitamin D, muscle strength, and incidence of injury in healthy adults: a systematic review. **Nutrition Research**, New York, v. 33, n. 4, p. 251-258, 2013.

ROBINSON, S.; COOPER, C.; AIHIE SAYER, A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. **Journal of Aging Research**, London, v. 2012, p. 510801, 2012.

ROLIGHED, L. et al. Muscle function is impaired in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. **World Journal of Surgery**, New York, v. 38, n. 3, p. 549-557, 2014.

RONTOYANNI, V. G. et al. Association between Obesity and Serum 25(OH)D Concentrations in Older Mexican Adults. **Nutrients**, Basel, v. 9, n. 2, p. E97, 2017.

ROSEN, C. J. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 3, p. 248-254, 2011.

SADEGHI, K. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 36, n. 2, p. 361-370, 2006.

SALMINEN, M. et al. Vitamin D status and physical function in older Finnish people: A one-year follow-up study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 61, n. 3, p. 419-424, 2015.

SANTOS, B. R. et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, London, v. 12, p. 62, 2012.

- SARAIVA, G. L. et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. **Osteoporosis International**, London, v. 16, n. 12, p. 1649-1654, 2005.
- SCHAAP, L. A. et al. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. **American Journal of Medicine**, New York, v. 119, n. 6, p. 526.e9-526.e17, 2006.
- SHAB-BIDAR, S. et al. Suboptimal effect of different vitamin D3 supplementations and doses adapted to baseline serum 25(OH)D on achieved 25(OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 169, n. 5, p. 597-604, 2013.
- SHULER, F. D. et al. Sports health benefits of vitamin d. **Sports Health**, Thousand Oaks, v. 4, n. 6, p. 496-501, 2012.
- SIMPSON, R. U.; THOMAS, G. A.; ARNOLD, A. J. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 260, n. 15, p. 8882-8891, 1985.
- SOHL, E. et al. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 98, n. 9, p. E1483-E1490, 2013.
- SPIRO, A.; BUTTRISS, J. L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. **Nutrition Bulletin**, London, v. 39, n. 4, p. 322-350, 2014.
- STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, D. C., v. 69, n. 5, p. 547-558, 2014.
- TELLIOGLU, A. et al. Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. **Maturitas**, Amsterdam, v. 72, n. 4, p. 332-338, 2012.
- THEODORATOU, E. et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. **BMJ**, London, v. 348, p. g2035, 2014.
- TIAINEN, K. et al. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, D. C., v. 65, n. 6, p. 658-663, 2010.
- TUOHIMAA, P. Vitamin D and aging. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v. 114, n. 1-2, p. 78-84, 2009.
- VERSCHUEREN, S. M. et al. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: A 6-month randomized, controlled trial. **Journal of Bone and Mineral Research**, New York, v. 26, n. 1, p. 42-49, 2011.

- VIMALESWARAN, K. S. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 10, n. 2, p. e1001383, 2013.
- VISSER, M. et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 84, n. 3, p. 616-622, 671-672, 2006.
- VITEZOVA, A. et al. Vitamin D and body composition in the elderly. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 36, n. 2, p. 585-592, 2017.
- WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**, Basel, v. 5, n. 1, p. 111-148, 2013.
- WAHL, D. A. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. **Archives of Osteoporosis**, London, v. 7, p. 155-172, 2012.
- WANG, Y.; DELUCA, H. F. Is the vitamin D receptor found in muscle? **Endocrinology**, Los Angeles, v. 152, n. 2, p. 354-363, 2011.
- WICHERTS, I. S. et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 92, n. 6, p. 2058-2065, 2007.
- WINTERMEYER, E. et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. **Nutrients**, Basel, v. 8, n. 6, p. E319, 2016.
- WORTSMAN, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 72, n. 3, p. 690-693, 2000.
- WU, F. Y. et al. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). **Osteoporosis International**, London, v. 25, n. 7, p. 1917-1729, 2014.
- XIANG, F. et al. A systematic review of the influence of skin pigmentation on changes in the concentrations of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in plasma/serum following experimental UV irradiation. **Photochemical & Photobiological Sciences**, Cambridge, v. 14, n. 12, p. 2138-2146, 2015.
- YANG, Y. J.; KIM, J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Annals of Nutrition & Metabolism**, Basel, v. 64, n. 1, p. 50-59, 2014.
- YOUNG, K. A. et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 94, n. 9, p. 3306-3313, 2009.
- YUSUPOV, E. et al. Vitamin d and serum cytokines in a randomized clinical trial. **International Journal of Endocrinology**, Cairo, v. 2010, p. 305054, 2010.

ZENG, X. K. et al. Relationship of serum vitamin D level on geriatric syndromes and physical performance impairment in elderly hypertensive patients. **Journal of Geriatric Cardiology**, Beijing, v. 13, n. 6, p. 537-545, 2016.

ZHANG, R. H. et al. Analysis of Vitamin D Status in Men Highly Exposed to Sunlight. **Biomedical and Environmental Sciences**, Duluth, v. 28, n. 12, p. 913-916, 2015.

ZHU, K. et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin d insufficiency. **Journal of The American Geriatrics Society**, New York, v. 58, n. 11, p. 2063-2068, 2010.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOBRE INFORMAÇÕES DE SAÚDE DA AMOSTRA

Código aleatório de identificação do paciente:

Idade:

Sexo:

Peso:

Altura:

Estado civil:

Escolaridade:

É fumante?

Comorbidades:

Medicamentos em Uso:

Faz uso de protetor solar?

Se sim, qual(is) região(ões)?

Costuma expor-se ao sol?

Se sim, por quanto tempo?

Realizou atividade física regular (academia) no passado?

Se sim, por quanto tempo?

Quando parou?

Já apresentou alguma fratura em decorrência de queda da própria altura?

Se sim, quando?

Qual o local da fratura?

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Convido você a participar do estudo “Força muscular e composição corporal em idosas: o papel da suplementação da vitamina D”. Esta pesquisa tem por objetivo verificar força muscular e composição corporal em idosas usuárias de vitamina D.

Este estudo será realizado pela médica Fisiatra e doutoranda do Instituto de Geriatria e Gerontologia Biomédica da PUCRS sob a coordenação do médico Geriatra Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider.

As voluntárias que quiserem participar serão submetidas a coleta de sangue, exame de composição corporal e força manual, caso preencham os critérios de inclusão. A seguir, serão medicados com vitamina D gratuitamente conforme a necessidade e ao final de doze semanas farão os exames de sangue, de composição corporal e de força manual novamente.

A participação neste estudo é voluntária, podendo recusar-se a qualquer momento a continuação na pesquisa, sem prejuízo ao seu atendimento no Hospital São Lucas. Os procedimentos do estudo não oferecem riscos à saúde do voluntário. As informações dessa pesquisa poderão ser publicadas em revistas científicas, sempre garantindo o sigilo da fonte dos dados.

Assinando este documento, você estará permitindo sua participação no estudo, sendo assegurado a não publicação da identidade de todas as pessoas envolvidas no assunto.

Eu fui informada dos objetivos da pesquisa acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o procedimento no qual estarei envolvido (coleta de sangue, exame de composição corporal e uso de medicamento). Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos

esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação da pesquisa, em face dessas informações. Também me foi garantido pelo pesquisador, sigilo dos dados envolvidos na pesquisa. Caso tenha alguma dúvida, poderei entrar em contato com a pesquisadora responsável, Patrícia Zambone da Silva, pelo telefone (0xx51) 33203000 ramal 3256 ou 991625416. Maiores esclarecimentos também podem ser prestados pelo coordenador do Comitê de Ética e Pesquisa pelo telefone 3320 3345.

Declaro ainda que recebi cópia do presente consentimento.

Nome do paciente:

Data:

Assinatura:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Data:

APÊNDICE C – HISTOGRAMAS DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS COLETADAS

Este Apêndice apresenta os histogramas das principais variáveis do estudo antes e após intervenção, bem como a aproximação da distribuição estatística. A Figura 4, 5, 6 e 7 mostram respectivamente os níveis séricos de 25(OH)D, PTH, IL-6 e força de prensão palmar.

Figura 4: Histogramas dos níveis séricos de 25(OH)D das participantes antes e após intervenção.

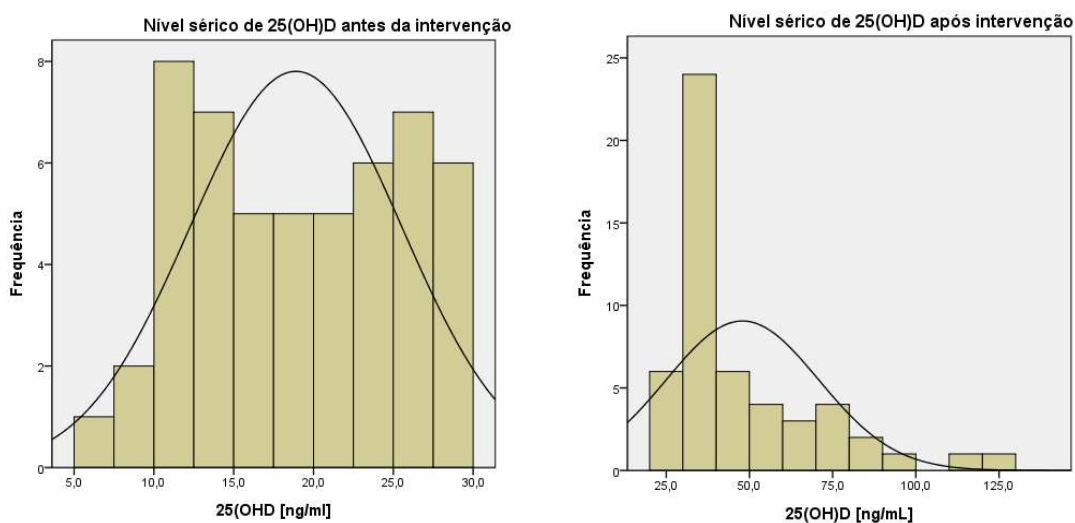


Figura 5: Histogramas dos níveis séricos de PTH das participantes antes e após intervenção.

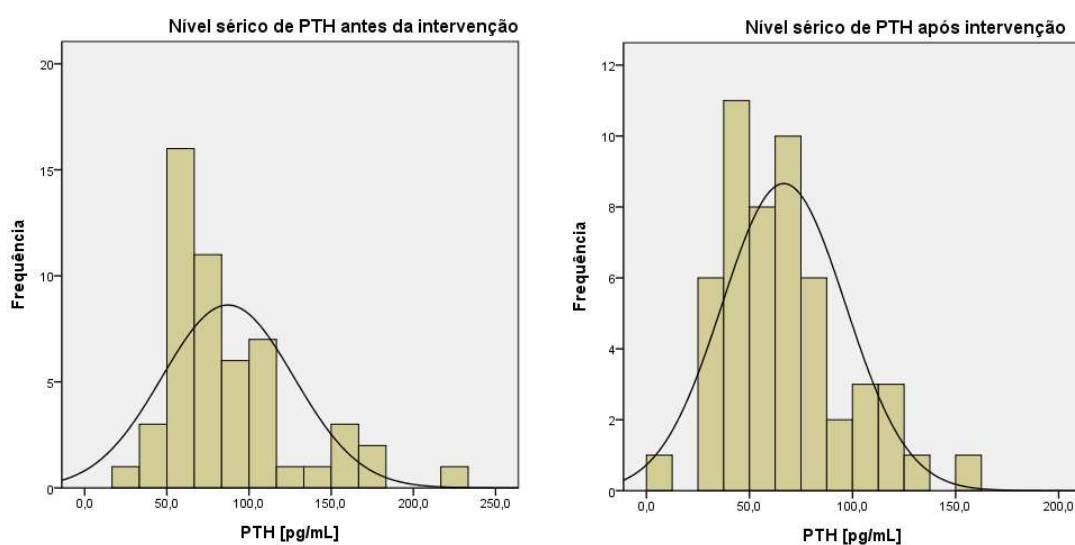


Figura 6: Histogramas dos níveis séricos de IL-6 das participantes antes e após intervenção.

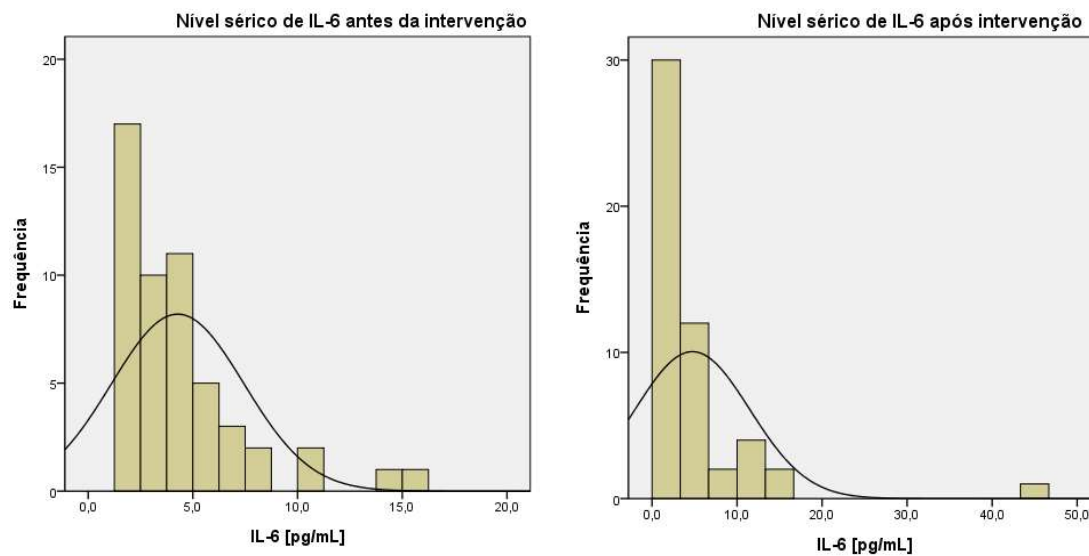
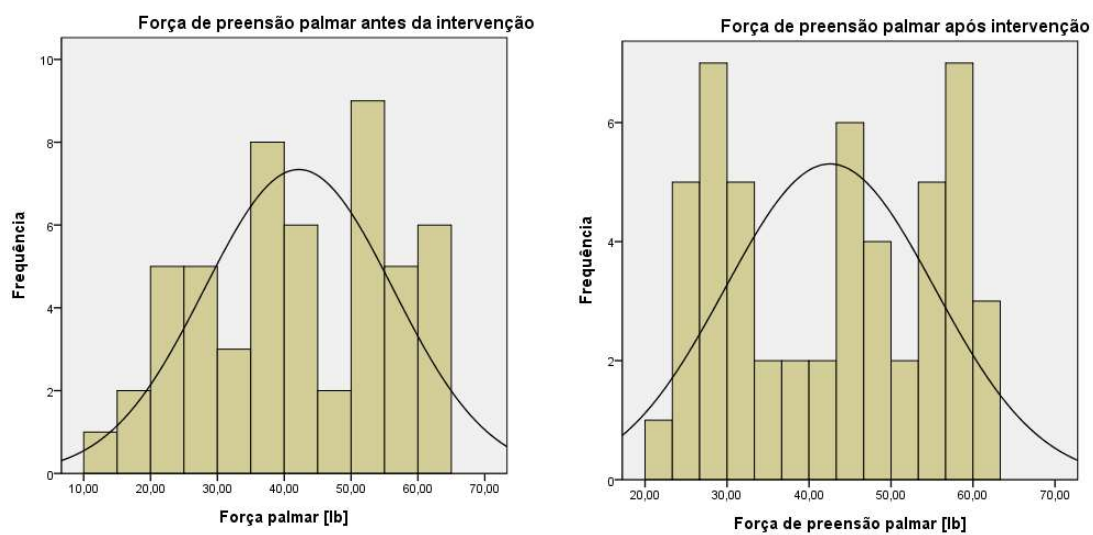


Figura 7: Histogramas da força de prensão palmar das participantes antes e após intervenção.



**APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ACTA FISIATRICA EM
2016; 23(2): 96-101**

O PAPEL DA VITAMINA D NA FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS

Role of vitamin D on muscle strength in elderly

Autores: Patrícia Zambone da Silva (1), Rodolfo Herberto Schneider (2).

(1) Médica Fisiatra do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS)

Mestre e Doutoranda em Gerontologia Biomédica

Endereço para correspondência: Avenida Ipiranga, 6690 andar térreo Serviço de Fisioterapia – Porto Alegre – Rio Grande do Sul

Email: patzambone@uol.com.br

(2) Médico Geriatra do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).

Chefe do Serviço de Geriatria do HSL – PUCRS

Professor do Programa de Pós Graduação em Gerontologia Biomédica da PUC-RS.

RESUMO: A hipovitaminose D é uma condição frequente em idosos e está associada ao risco aumentado de fratura. A deficiência de vitamina D é comum entre indivíduos idosos em localidades de grandes latitudes e muito comum entre os institucionalizados. Atualmente há também evidências de que a baixa concentração vitamina D é associada com vários distúrbios de origem não musculoesquelética, tais como doenças

cardiovasculares, inflamação, doenças infecciosas, entre outras. Além disso, estudos clínicos em idosos têm demonstrado que os baixos níveis séricos de vitamina D correlacionam-se com força muscular reduzida em membros inferiores e pior desempenho físico. No entanto, os níveis necessários para manter a função muscular adequada e força ainda não foram estabelecidos. OBJETIVO: Avaliar as evidências recentes dos efeitos da vitamina D na força muscular de indivíduos idosos. MÉTODO: Realizou-se levantamento dos estudos publicados no período de 2010 a 2014 nas bases *Pubmed, Medline e Scopus*, usando os termos “*cholecalciferol*”, “*muscle strength*” e “*elderly*”. RESULTADOS: Sete estudos foram selecionados. Os resultados obtidos sugeriram influência positiva da vitamina D na força muscular de idosos. CONCLUSÃO: Esta revisão demonstrou que, apesar da ação da vitamina D no sistema musculoesquelético ainda parecer incerto, houve uma tendência de maior benefício com a suplementação de vitamina D em doses maiores. Entretanto, estudos adicionais são necessários para definição do melhor perfil terapêutico.

Palavras-chave: Colecalciferol, Força Muscular, Idoso

ABSTRACT: The vitamin D deficiency is a common condition in the elderly and it is associated with increased risk of fracture. Vitamin D deficiency is common among elderly in high latitudes locations and very common among institutionalized. Currently there is also evidence that low levels of vitamin D is associated with multiple disorders such as cardiovascular diseases, inflammation, infectious diseases, among others. In addition, clinical studies in elderly have shown that the low vitamin D levels correlate with reduced muscle strength in the lower limbs and poor physical performance. However, the levels to maintain proper muscle function and strength have not yet been established. OBJECTIVE: Verify recent evidence of vitamin D effects on muscle strength in elderly. METHOD: a survey of studies published between 2010-2014 in Pubmed, Medline and

Scopus using the terms "cholecalciferol", "muscle strength" and "elderly". RESULTS: Seven studies were selected. The results suggest positive influence of vitamin D on muscle strength in the elderly. CONCLUSION: This review showed that despite the action of vitamin D in the musculoskeletal system, it is still uncertain, there was a greater benefit trend with vitamin D supplementation at higher doses. However, additional studies are needed to define the best therapeutic profile.

Keywords: Cholecalciferol, Muscle Strength, Aged

INTRODUÇÃO

A insuficiência de vitamina D é uma condição clínica frequente em idosos, e é parcialmente devido à diminuição da exposição solar, baixa ingestão de vitamina D e diminuição da capacidade da pele em sintetizar a vitamina D em indivíduos idosos (Mastaglia *et al.*, 2011). A insuficiência de vitamina D é definida pelos níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D entre 10 ng/mL a 30 ng/mL, níveis abaixo de 10 ng/mL são considerados deficientes, enquanto valores acima de 30 ng/mL são os níveis desejáveis (Rosen, 2011).

Atualmente há evidências crescentes de que a baixa concentração de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) é também associada com vários distúrbios de origem não musculoesquelética, tais como doenças cardiovasculares, inflamação, doenças infecciosas entre outras (Beaudart *et al.*, 2014). A deficiência de vitamina D é comum entre indivíduos idosos em localidades de grandes latitudes e muito comum entre os institucionalizados (Tellioglu *et al.*, 2012). A insuficiência de vitamina D é associada com risco aumentado de fratura, uma vez que leva ao aumento de secreção do paratormônio e ao remodelamento ósseo o qual pode resultar em perda de massa óssea, portanto causando

fragilidade óssea (Bordelon *et al.*, 2009; Holick, 2009a; Rosen, 2011). O efeito protetor da vitamina D contra as fraturas é atribuído ao seu efeito positivo na homeostase do metabolismo do cálcio, o qual suprime a secreção de PTH, inibindo o remodelamento ósseo e aumentando a densidade mineral óssea (Mastaglia *et al.*, 2011). Estudos conduzidos nos últimos anos definiram que o estado nutricional adequado de vitamina D suprime os níveis de PTH e, portanto, mantém a homeostase do cálcio no organismo (Dawson-Hughes *et al.*, 2005). No entanto, os níveis necessários para manter a função muscular adequada e força ainda não foram estabelecidos. Estudos clínicos em idosos têm demonstrado que os baixos níveis séricos de 25OHD correlacionam-se com força muscular reduzida em membros inferiores e pior desempenho físico (Pfeifer *et al.*, 2001; Dhesei *et al.*, 2002; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004; Gerdhem *et al.*, 2005). Uma revisão recente (Bischoff-Ferrari, 2012) desenvolveu quatro linhas para apoiar o papel da vitamina D na saúde do sistema muscular. Primeiro manifestações musculares, tais como, fraqueza muscular proximal, dor muscular difusa e déficit para marcha são bem conhecidos sintomas clínicos da deficiência de vitamina D (Dukas *et al.*, 2005; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006; Wicherts *et al.*, 2007; Al-Shoha *et al.*, 2009; Annweiler *et al.*, 2009). Segundo, o receptor de vitamina D tem sido localizado no tecido muscular (Simpson *et al.*, 1985). Terceiro, vários estudos observacionais sugerem uma relação positiva entre os níveis de 25OHD e a função muscular. Quarto, apesar dos argumentos acima descritos, muitos pesquisadores decidiram investigar os efeitos da suplementação da vitamina D na função muscular, mas os resultados permanecem controversos (Beudart *et al.*, 2014). Em virtude do exposto, o presente artigo visa fazer uma revisão atualizada dos efeitos da vitamina D na força muscular de indivíduos idosos.

MÉTODO

A estratégia de busca bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: Pubmed, Medline e Scopus. Os anos pesquisados foram de 2010 – 2014, limitada a publicações em inglês. A função “and” foi utilizada no campo básico e as palavras-chave foram: “cholecalciferol”, “ muscle strength” e “aged”. Na busca inicial, 34 artigos foram selecionados. Destes, 27 foram excluídos, após leitura do resumo, por não ser integralmente na língua inglesa, por conterem amostra mista (idosos e não idosos), por terem como desfecho outro parâmetro que não força muscular ou por serem revisões sistemáticas de outro período.

RESULTADOS

Dos sete artigos originais publicados entre 2010 e 2014 que abordam a influência da vitamina D na força muscular de idosos utilizados nesta revisão bibliográfica, quatro sugerem que a vitamina D está relacionada com a força muscular em idosos, enquanto três não demonstram a mesma relação. Na tabela 1, encontra-se um resumo dos artigos apresentados abaixo.

Mastaglia *et al.* (Mastaglia *et al.*, 2011) realizaram um estudo cujo objetivo era analisar a relação entre o estado nutricional da vitamina D e a função muscular e força em idosas saudáveis acima de 65 anos. 54 idosas moradoras de Buenos Aires (latitude 34°S) foram selecionadas para realizar densitometria óssea, composição corporal e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (cálcio sérico, fósforo, cálcio urinário, creatinina, paratormônio e vitamina D sérica). Aspectos nutricionais foram avaliados por questionários. A força e função muscular foram avaliadas por testes de caminhada, de equilíbrio e medida por dinamometria manual da força de flexores de quadril, abdutores

de quadril e extensores de joelho. A média de idade foi de 71 ± 4 anos. As pacientes foram divididas em dois grupos para análise dos resultados. Grupo 1 aquelas que apresentaram níveis de $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ ng/mL e grupo 2 aquelas com níveis < 20 ng/mL. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos referente às comorbidades, tempo de exposição solar e aspectos nutricionais. O grupo 1 apresentou melhor desempenho nos testes de função muscular e aumento na força extensora de joelho e de adutor de quadril. O grupo 2, no teste de caminhada, demorou 0,4 segundo a mais em relação ao grupo 1. Quando se relacionou o paratormônio (PTH) com a função muscular, foi demonstrada uma correlação negativa, no entanto, o mesmo não foi verificado quando correlacionada com a força. A análise da relação entre função muscular, força e níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ e de PTH mostrou que enquanto o PTH correlaciona-se negativamente com a função muscular, a $25(\text{OH})\text{D}$ não. Idosas com níveis de $25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/mL mostraram menor força de extensão de joelho e abdutores de quadril e tenderam a ter maior força de flexores de quadril

Idosas com níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ acima de 20 ng/mL apresentaram maior força de membros inferiores e melhor função do que aquelas com níveis menores. A análise de cada teste de função muscular separadamente demonstrou que idosas com níveis menores de vitamina D tiveram pior desempenho no teste de velocidade. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa no teste de equilíbrio. Os autores defendem que pode ser hipotetizado que os indivíduos com níveis inferiores a 20 ng/ml de vitamina D tendem a caminhar menos e, portanto, resulta em menor efeito protetor na massa óssea e redução de risco de fraturas (Mastaglia *et al.*, 2011).

Nesse estudo acima apresentado (Mastaglia *et al.*, 2011), os autores concluíram que idosas da comunidade acima de 65 anos e com níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ igual ou maior a 20 ng/mL moradoras de Buenos Aires apresentaram melhor função muscular e força.

Janssen *et al.* (Janssen *et al.*, 2013) também realizaram um estudo avaliando se os níveis de 25(OH)D estariam relacionados com a massa muscular, força e função muscular em indivíduos de meia idade e idosos independentes. Este estudo envolveu 802 indivíduos com média de idade de 63.3 ± 9 anos e média de nível sérico de 25(OH) de 56.8 ± 23 nmol/L. A avaliação da força muscular foi realizada pelo teste de força de preensão manual e dinamometria manual de extensão de joelho. O desempenho muscular foi determinado por teste de equilíbrio, velocidade de marcha e senta-levanta. Após o ajuste de covariáveis (sexo, idade, IMC, comorbidades, tabagismo, alcoolismo e atividade física), cada nmol/L a mais de 25(OH)D foi associado a um aumento de 0,025 Kg na força de preensão manual e a 0,17 Nm na força extensora de joelho. Os indivíduos que apresentaram nível sérico de 25(OH)D inferior a 60 nmol/L tiveram um aumento de 0,09 Kg de força manual para cada nmol/L a mais de 25(OH)D. Nos indivíduos com níveis de 25(OH)D inferiores a 60 nmol/L, o efeito da vitamina D na massa magra foi mais pronunciado. Houve um aumento de 80 g na massa magra para cada nmol/L a mais de 25(OH)D. Uma possível explicação defendida pelos autores para este fato é de que a massa magra indicaria o efeito anatômico da vitamina D no tecido muscular, enquanto a força e desempenho físico dependem de outros fatores. Portanto, os autores demonstraram que níveis maiores de vitamina D foram associados com maior massa magra, força e desempenho e de que estas associações foram mais acentuadas abaixo de 60 nmol/L e ausente acima deste valor sugerindo um possível efeito- limite.

Outro estudo (Zhu *et al.*, 2010), realizado apenas em idosas, tinha como objetivo avaliar os efeitos do tratamento com vitamina D na força muscular e na mobilidade nos indivíduos com insuficiência. O estudo foi desenvolvido na Austrália, latitude 32°s, randomizado, duplo-cego, com 302 idosas deambuladoras da comunidade entre 70 e 90 anos e com níveis séricos de 25(OH)D inferior a 24 ng/mL. Além disso, as participantes

deveriam ter história de pelo menos uma queda no último ano. Foi realizada a randomização para dois grupos: 1000 UI de ergocalciferol por dia ou placebo idêntico. Todas as participantes receberam igualmente 1000 mg/dia de citrato de cálcio durante 1 ano. A força muscular e mobilidade foram avaliadas na randomização e 1 ano após pelos seguintes parâmetros: força de dorsiflexão de tornozelo, flexor e extensor de joelho, adutor e abductor de quadril, flexor e extensor de quadril, teste de caminhada de 3 metros (*Timed Up and Go Test*). Após os 12 meses, houve aumento significativo na força flexora de joelho e de todos os músculos do quadril, além da melhora da mobilidade em ambos os grupos. 66% das participantes tinham concentrações basais de vitamina D inferiores a 20 ng/mL. Após 12 meses, o grupo da vitamina D tinha níveis significativamente maiores em relação ao grupo controle, 47% das idosas alcançaram níveis superiores a 24 ng/mL. O presente estudo demonstrou que, em idosas com baixos níveis de vitamina D que receberam cálcio e suplementação com ergocalciferol, a força muscular e mobilidade melhoraram naqueles indivíduos que estavam no tercil inferior. A suplementação de ergocalciferol melhorou o resultado do teste de caminhada em 17,5% em pacientes com valores superiores a 12 segundos, o que é clinicamente significativo. Além disso, a dose utilizada no estudo foi suficiente para que 80% das idosas alcançassem níveis superiores a 20 ng/mL.

Outro estudo (Hirani *et al.*, 2013), também conduzido na Austrália, analisou a associação entre níveis séricos de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D com fragilidade e seus componentes em homens idosos acima de 70 anos. O projeto incluiu 1659 idosos da comunidade que apresentavam 3 ou mais componentes de fragilidade: perda de peso, redução da força muscular/fraqueza, redução da velocidade de marcha, exaustão e baixo nível de atividade física. A maioria da amostra (93,4%) não usava suplementação de vitamina D e a prevalência de fragilidade foi de 9,2% quando levado em consideração os níveis de

25(OH)D e de 8,6% quando usado 1,25(OH)₂D. O estudo demonstrou que homens idosos com fragilidade apresentaram mais chances de ter baixos níveis de vitamina D e uma forte associação entre fragilidade e baixos níveis de vitamina D. Tanto a 25(OH)D como a 1,25(OH)₂D foram associadas com fragilidade e seus componentes. Isso sugere que a correção dos baixos níveis de vitamina D pode influenciar na incidência e progressão da fragilidade.

No entanto, os resultados são contraditórios na literatura pesquisada. Outro grupo (Bird *et al.*, 2013) avaliou a existência de variação sazonal na força das pernas e a relação entre a força muscular e a variação sérica de 25(OH)D e nível de atividade física. 88 idosos independentes da comunidade foram avaliados 5 vezes durante o período de um ano, ao final de 5 estações consecutivas na latitude 41°S. Foram avaliados a força de membros inferiores, níveis séricos de 25(OH)D, atividade física, além de diário recordatório de quedas. Variações sazonais significativas foram observadas na força de dorsiflexores de tornozelo, níveis de 25(OH)D e atividade física, com os maiores valores no verão. O maior valor sérico de 25(OH)D foi visto 4 semanas após o pico de outras variáveis, sem diferença significativa entre o período da força de tornozelo e atividade física. A força de dorsiflexores apresentou variação significativa durante o ano, com os maiores valores no meio do verão. No entanto, nem a força de dorsiflexores, nem a de extensores de joelho foram associadas com os níveis séricos de 25(OH)D. A força reduzida de dorsiflexores foi associada com aumento da incidência de quedas. A magnitude da variação sazonal dos níveis de 25(OH)D foi de 15% com os valores maiores apresentados no final do verão. 17% dos participantes utilizaram suplementação de vitamina D inferior a 800 U/dia durante o estudo. Houve 13% de variação na atividade física durante o ano, sendo os participantes significativamente mais ativos durante o verão.

Verschueren *et al.* (Verschueren *et al.*, 2011) avaliaram o potencial benefício da plataforma vibratória e a suplementação de vitamina D na melhora da força, massa muscular e densidade óssea em mulheres no período pós-menopausa. O estudo foi conduzido de maneira controlada e randomizada em 113 idosas institucionalizadas com idade superior a 70 anos. O principal objetivo foi avaliar se, idosas institucionalizadas, em treinamento com plataforma vibratória durante seis meses, tinham benefícios musculoesqueléticos adicionais comparados com grupo controle que recebeu igual dose de cálcio e vitamina D, mas sem o treino no equipamento. O segundo objetivo foi comparar os efeitos de alta dose (1600 U) de vitamina D com a dose convencional (880 U) de suplementação. A força extensora de joelho, massa muscular de membro superior, densidade mineral óssea de quadril e níveis de vitamina D foram avaliados no início do protocolo e ao final de seis meses de treinamento. Após seis meses de tratamento, a força muscular dinâmica e níveis séricos de vitamina D aumentaram significativamente, enquanto a força isométrica e massa muscular não sofreram alterações. Doses mais elevadas de vitamina D resultaram em maiores aumentos dos níveis de vitamina D quando comparados com a dosagem inferior. Esse maior aumento nos níveis séricos de vitamina D com uso de 1600 U/dia não resultou em aumento adicional na força muscular quando comparados com a dose convencional. A suplementação da vitamina D em qualquer dose resultou em níveis circulantes de vitamina D superiores a 50 nmol/L em todas as idosas durante o período do estudo. O uso da plataforma vibratória associado com a suplementação de vitamina D nessa população não resultou em benefício adicional musculoesquelético, bem como os maiores níveis circulante de 25(OH)D induzidos pela suplementação em altas doses não foram superiores no aumento nem da massa muscular, nem da força.

A segurança e efeitos de altas doses (600.000U) intramuscular (IM) ou oral de colecalciferol nos níveis séricos de 25(OH)D, na força muscular e no desempenho físico em idosos deficientes ou insuficientes de vitamina D também foram avaliados por Tellioglu e colaboradores (Tellioglu *et al.*, 2012). 116 idosos deambuladores institucionalizados acima de 65 anos foram selecionados. Após aplicação dos critérios do estudo, 66 idosos foram eleitos para continuidade da pesquisa. Os indivíduos foram randomizados para a via de administração da suplementação de vitamina D, sendo 34 alocados para via IM e 32 oral. Os níveis séricos de 25(OH)D aumentaram no grupo IM na sexta e décima segunda semanas linearmente, enquanto os no grupo oral aumentaram na sexta semana e diminuíram na décima segunda. Na décima segunda semana, os níveis de 25(OH)D foram ≥ 30 ng/mL em 83% da amostra no grupo oral e 100% no grupo IM. A força muscular de quadríceps e o escore total do teste de desempenho físico aumentou significativamente em ambos os grupos, no entanto, o subitem de equilíbrio melhorou apenas no grupo IM na décima segunda semana. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a força muscular de quadríceps e a pontuação total no teste de desempenho físico ao final da décima segunda semana. Apesar de altas doses de tratamento, houve boa tolerância e parece ser segura.

DISCUSSÃO.

A literatura atual tem sido foco de vários estudos acerca de diferentes doses de suplementação de vitamina D e o seu impacto na funcionalidade. No entanto, não existe ainda um consenso que fundamente a melhor dose de suplementação e o seu impacto específico no organismo. Nossa revisão mostrou que os autores citados usaram

metodologias diferentes de reposição de vitamina D, bem como na avaliação dos desfechos apresentados.

Outro ponto relevante é a falta de estudos de alta qualidade avaliando exclusivamente a influência da vitamina D na força muscular.

Apesar da heterogeneidade dos estudos, observou-se que indivíduos que atingiram níveis de vitamina D acima de 20 ng/mL apresentaram melhor força muscular de membros inferiores e função quando comparados a valores inferiores, como nos estudos apresentados por Mastaglia *et al.* (Mastaglia *et al.*, 2011), Janssen *et al.* (Janssen *et al.*, 2013), Zhu *et al.* (Zhu *et al.*, 2010). Além disso, outro estudo (Houston *et al.*, 2012) publicado previamente ao escopo desse artigo de revisão, com homens idosos entre 70 e 79 anos já demonstrava que níveis séricos de 25 (OH)D acima de 20 ng/mL apresentavam melhora na força de preensão manual e no desempenho físico. Apesar da demonstração de uma possível influência positiva da vitamina D na força muscular, os estudos citados acima apresentaram limitações importantes na sua metodologia. Os pontos negativos, de maneira geral, foram tamanho amostral, delineamento do estudo, instrumentos de avaliação ineficientes.

Outra característica que dificulta a análise dos dados apresentados é em relação à amostra. Apesar de nossa revisão selecionar apenas os artigos referentes aos idosos, os estudos encontrados ora tinham a amostra composta por idosos em geral, ora distinguiam os sexos. Dos 3 trabalhos realizados apenas com população de idosas, 2 artigos (Zhu *et al.*, 2010; Mastaglia *et al.*, 2011) demonstraram algum benefício da vitamina D na força ou função muscular. No entanto, a pesquisa desenvolvida por Verschueren *et al.* (Verschueren *et al.*, 2011) em idosas não demonstrou vantagem adicional do uso de doses maiores de vitamina D quando comparada com a convencional no efeito muscular. Há

apenas um estudo que foi realizado exclusivamente com idosos masculinos (Hirani *et al.*, 2013) e que avaliou a fragilidade e seus componentes, portanto não teve como desfecho direto a força ou função muscular. No entanto, demonstrou que baixos níveis de 25(OH)D foram associados de forma independente com fragilidade e com 4 dos 5 componentes da fragilidade, exceto perda de peso. Os artigos restantes avaliaram a população de idosos sem distinção de sexo, no entanto um apresentou (Janssen *et al.*, 2013) variação de idade de 40 a 80 anos e outro foi realizado em pacientes institucionalizados (Tellioglu *et al.*, 2012). Essa diversidade de amostras torna qualquer comparação entre os estudos, mesmo quando se leva em consideração a diferenciação por gêneros, praticamente impossível, além de restringir a validade externa dos estudos.

Ainda sobre a característica das amostras, há apenas dois estudos em indivíduos institucionalizados (Verschueren *et al.*, 2011; Tellioglu *et al.*, 2012), enquanto que o restante foi em idosos da comunidade sem restrição de mobilidade. Os estudos com idosos institucionalizados mostraram que altas doses de vitamina D não tiveram ganho adicional na força muscular. As razões para tal fato podem ser a condição prévia dos indivíduos com níveis muito baixos de vitamina D, o alto número de comorbidades e a baixa atividade física. Dos estudos (Zhu *et al.*, 2010; Mastaglia *et al.*, 2011; Bird *et al.*, 2013; Hirani *et al.*, 2013; Janssen *et al.*, 2013) realizados em idosos da comunidade, apenas um (Bird *et al.*, 2013) apresentou resultado desfavorável à associação da força muscular com níveis de vitamina D.

Os estudos intervencionistas com suplementação de vitamina D apresentaram grande variedade em relação à dose. Do total de três estudos (Dukas *et al.*, 2005; Zhu *et al.*, 2010; Verschueren *et al.*, 2011; Tellioglu *et al.*, 2012) que suplementaram vitamina D, foram obtidas as seguintes dosagens: 1000 UI de ergocalciferol, 1600 UI de colecalciferol, 880 UI de colecalciferol e 600.000 UI de colecalciferol. A ampla variação das doses, via de

administração e apresentação podem justificar resultados tão diversos. No entanto, como os estudos não foram delineados para avaliarem a farmacocinética, torna-se inviável qualquer inferência sobre o tempo ou curso de declínio de 25(OH)D nos grupos avaliados.

Apesar de a maioria dos estudos terem demonstrado uma melhora da força muscular ou benefício da vitamina D no sistema musculoesquelético, não se pode deixar de observar a grande variedade de instrumentos ou de avaliações para a comprovação do desfecho determinado. Os artigos (Zhu *et al.*, 2010; Mastaglia *et al.*, 2011; Bird *et al.*, 2013; Janssen *et al.*, 2013) que apresentavam em seu título o termo “função muscular” ou “mobilidade” somaram quatro. O Teste de Caminhada de 2,4 m foi utilizado em metade dos estudos (Mastaglia *et al.*, 2011; Janssen *et al.*, 2013), no entanto para complementação da avaliação da funcionalidade, um acrescentou testes de equilíbrio e outro teste de senta-levanta. Os outros dois estudos (Zhu *et al.*, 2010; Bird *et al.*, 2013) usaram instrumentos diversos: Teste de Caminhada de 3 m (TUAG) e questionário de avaliação para idosos saudáveis na comunidade (CHAMPS). O termo “força muscular” foi apresentado em 4 artigos (Zhu *et al.*, 2010; Mastaglia *et al.*, 2011; Verschueren *et al.*, 2011; Janssen *et al.*, 2013). Todos avaliaram a força extensora de joelho, entretanto, a metodologia utilizada variou entre dinamometria isocinética, manual e medidor de tensão. As diferenças de respostas encontradas também podem se dever a combinação das diferentes técnicas de mensuração da força. O único estudo (Verschueren *et al.*, 2011) que utilizou dinamometria isocinética verificou apenas a força dos extensores de joelho, enquanto os demais avaliaram força de outros grupos musculares (flexores, extensores, adutores e abdutores de quadril, flexores de joelho e força de preensão manual). Provavelmente, isso foi uma estratégia dos demais autores para minimizar o potencial risco de aferição por instrumentos com menor precisão. Apesar dos diferentes grupos musculares aferidos nos estudos, sabe-se que tanto a força de preensão palmar como a de

membros inferiores correlacionam-se com a força muscular global, portanto, são bons preditores do desempenho motor (Dhanwal *et al.*, 2013).

Outros dois estudos (Tellioglu *et al.*, 2012; Hirani *et al.*, 2013) não apresentavam em seus títulos os termos citados acima, mas em sua metodologia também avaliaram a força de extensores de joelho ou a preensão manual ambos por dinamometria simples.

Apesar da metodologia de mensuração de força muscular apresentada pelos artigos ser validada como bons representantes da situação global do indivíduo, os resultados foram variados quanto à melhora ou associação positiva da força com o *status* de vitamina D. Provavelmente, isso ocorreu não por um erro de aferição, mas sim por outras características dos estudos como idade da amostra, doses de suplementação, níveis séricos prévios de vitamina D, grau de funcionalidade dos indivíduos. Recentemente, Wang e DeLuca (Wang e Deluca, 2011) investigaram a presença de receptores de vitamina D no músculo e concluíram que são indetectáveis nos ossos, músculos liso e cardíaco. Portanto, eles sugeriram que a função da vitamina D nos músculos pode ser indireta (hipocalcemia, hipofosfatemia e altos níveis de paratormônio sérico) ou não envolve um receptor conhecido. Isso pode ser uma explicação para os resultados conflitantes nos diferentes estudos.

CONCLUSÃO

Recentemente, tem crescido o interesse pelo papel da vitamina D nos diferentes sítios do corpo humano. Em especial, a influência da vitamina D no sistema musculoesquelético pode ter um impacto na qualidade de vida dos idosos, à medida que possa permitir manutenção da mobilidade e funcionalidade muscular. No entanto, os resultados apresentados acima foram controversos. O papel de doses mais elevadas de vitamina D

no sistema musculoesquelético permanece incerto, no entanto houve uma tendência de maior benefício com o uso de suplementação em doses maiores, tal como maior efeito positivo na força muscular quando os níveis séricos de vitamina D apresentavam-se acima de 20 ng/mL. Entretanto, estudos adicionais são necessários para definição do melhor perfil terapêutico, como dose, via de administração e duração.

REFERÊNCIAS

1. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2011;15:349-54.
2. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *New England Journal of Medicine* 2011;364:248-54.
3. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99:4336-45.
4. Tellioglu A, Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G. Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. *Maturitas* 2012;72:332-8.
5. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *American Family Physician* 2009;80:841-6.
6. Holick MF. MrOs is D-ficient. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:1092-3.
7. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005;16:713-6.
8. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:752-8.
9. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17:891-7.

10. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporosis International* 2005;16:1425-31.
11. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2001;109:87-92.
12. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2012;13:71-7.
13. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, Rao DS. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocrine Practice* 2009;15:528-33.
14. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: A systematic review. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2009;13:893-8.
15. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84:18-28.
16. Dukas LC, Staehelin HB, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to daily calcium intake. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2005;9:347-51.
17. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJP, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:2058-65.
18. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *Journal of Biological Chemistry* 1985;260:8882-91.
19. Janssen HCJP, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, van der Schouw YT. Vitamin D and muscle function: Is there a threshold in the relation? *Journal of the American Medical Directors Association* 2013;14:627.e13-.e18.
20. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin d insufficiency. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;58:2063-8.
21. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: The concord health and ageing in men project. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2013;68:1112-21.

22. Bird ML, Hill KD, Robertson IK, Ball MJ, Pittaway J, Williams AD. Serum [25(OH)D] status, ankle strength and activity show seasonal variation in older adults: Relevance for winter falls in higher latitudes. *Age and Ageing* 2013;42:181-5.
23. Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, et al. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: A 6-month randomized, controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26:42-9.
24. Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults. *American Journal of Epidemiology* 2012;176:1025-34.
25. Dhanwal DK, Dharmshaktu P, Gautam VK, Gupta N, Saxena A. Hand grip strength and its correlation with vitamin D in Indian patients with hip fracture. *Archives of Osteoporosis* 2013;8.
26. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011;152:354-63.

Tabela 1. Sumário dos estudos apresentados na revisão bibliográfica.

Autor	Tamanho amostral	Idade (média \pm dp)	Sexo	Objetivos	Resultados
Bird	88	69,2 \pm 6,5 anos	Não descrito	Avaliar se os maiores níveis de força muscular estão associados com a sazonalidade, níveis de vitamina D e atividade física.	Variação sazonal significativa foi observada na força de dorsiflexores e níveis de vitamina D. Não houve mudança na força de quadríceps.
Hirani	1659	77 anos DP: não informado	Masculino	Avaliar a associação de vitamina D e 1,25D com fragilidade (perda de peso, redução de força muscular, velocidade de marcha lentificada, exaustão e baixo nível de atividade física)	Fragilidade foi presente em 9,2% da amostra. Baixos níveis de vitamina D e de 1,25D foram independentemente associados com fragilidade e com quatro dos cinco componentes (exceto perda de peso).
Janssen	802	63,3 \pm 9,0 anos	400 homens; 402 mulheres;	Determinar a associação entre níveis de vitamina D, massa muscular, força e desempenho físico.	Níveis maiores de vitamina D foram significativamente associados com maior massa magra, maior força de prensão manual e melhor desempenho físico. Associação demonstrou-se mais evidente nos níveis de vitamina D inferiores a 24 ng/mL.
Mastaglia	55	71 \pm 4 anos	Feminino	Avaliar a relação entre a vitamina D, função muscular e força muscular em idosas.	Níveis de vitamina superiores a 20 ng/mL foram associados com melhor função muscular em membros inferiores e força. 46% apresentavam vitamina D superior a 20 ng/mL e tiveram melhor desempenho nos testes de função muscular e força extensora de joelho e abdução de quadril.
Tellioglu	116	75,5 \pm 6,1	56 mulheres; 60 homens;	Avaliar/comparar os efeitos e segurança de altas doses intramuscular e oral de colecalciferol os níveis séricos de vitamina D,	Apenas 5,2% dos indivíduos apresentavam níveis adequados de vitamina D. 37,1% eram deficientes e 57,7% eram insuficientes. Após a suplementação

				força muscular e desempenho físico em idosos com hipovitaminose D.	IM e oral, a média dos níveis de vitamina D aumentou significativamente na 6ª e 12ª semanas. No entanto, na 12ª semana, o grupo IM apresentava níveis maiores. A força de quadríceps e a pontuação na bateria de desempenho físico aumentaram em ambos grupos.
Verschueren	113	79,6±5,35 anos	Masculino	Avaliar efeitos de 6 meses de plataforma vibratória e/ou suplementação de vitamina D na força isométrica e dinâmica, massa muscular de membros inferiores e densidade mineral óssea de quadril.	A força muscular dinâmica, densidade mineral óssea e níveis de vitamina D aumentaram. A força isométrica e a massa muscular não sofreram modificações.
Zhu	302	76,8±4,2 anos	Feminino	Avaliar os efeitos da vitamina D na força muscular e mobilidade em idosas com insuficiência de vitamina D.	Na força extensora e adutora de quadril e no teste de caminhada ocorreu interação significativa entre o grupo tratado e os valores de base. Naqueles com valores no tercil inferior, a vitamina D melhorou a força muscular e o teste de caminhada.

dp: desvio-padrão

APÊNDICE E – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA *ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS*

Qualis B1 – interdisciplinar (2015) – Fator de Impacto 1,97

★ Submission Confirmation 27/05/2017 | :

De: "Archives of Gerontology and Geriatrics" <eesserver@eesmail.elsevier.com>

Para: patzambone@uol.com.br

Article Type: Full Length Article

Dear Dr. Patricia Zambone Silva,

We have received your article "Muscle strength and muscle mass in elderly women after cholecalciferol supplementation in Southern Brazil" for consideration for publication in Archives of Gerontology and Geriatrics.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://ees.elsevier.com/agg/>
2. Enter these login details.
Your username is: patzambone@uol.com.br
If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/AGG/automail_query.asp.
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Archives of Gerontology and Geriatrics

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. To view a sample editorial process, please click here: http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Muscle strength and muscle mass in elderly women after cholecalciferol supplementation in Southern Brazil

Patricia Zambone da Silva¹, Rodolfo Herberto Schneider¹

1- Geriatrics and Gerontology Institute, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681 room 703, Porto Alegre, 90619-900, RS, Brazil

ABSTRACT

Hypovitaminosis D is a public health concern and very common in elderly. Low vitamin D status changes concentration in PTH which may play a role in reduced strength and muscle mass. The purpose of this study was to investigate whether cholecalciferol supplementation affect strength and muscle mass in elderly women with low serum 25(OH)D levels. A total of 52 participants were enrolled in the present study. The mean age was 72 ± 9 years. Before the intervention, 25(OH)D levels was 19.9 ± 6.65 ng/mL, handgrip strength 42.17 ± 14.12 lb and lean muscle mass 38.66 ± 5.55 kg. Hyperparathyroidism was present in 63.5% of total sample, in the deficient vitamin D group it was 68%. There was negative correlation between 25(OH)D levels and PTH ($r = -0.24$ $p = 0.01$) and positive correlation between grip strength and lean mass after intervention ($r = 0.38$ $p = 0.007$). In the deficient group, it was a negative correlation between hyperparathyroidism and muscle strength in sarcopenic participants ($r = -0.65$ $p = 0.009$). There was no difference between handgrip strength and lean mass after cholecalciferol supplementation. The present study showed that hypovitaminosis D is associated with secondary hyperparathyroidism, especially in deficient participants. However, it was insufficient to change strength and muscle mass.

Keywords: cholecalciferol, muscle strength, lean mass, parathyroid hormone, elderly

1 INTRODUCTION

Vitamin D is known to be vital in sustaining musculoskeletal functions, with vitamin D deficiency causing muscle weakness and decreased bone mineral density (Holick, 2007). Vitamin D inadequacy is highly prevalent, with vitamin D deficiency or insufficiency estimated to affect one billion people worldwide (Holick, 2007; Holick *et al.*, 2012). Hypovitaminosis D is a public health problem worldwide (Mithal *et al.*, 2009) and it is extremely common among elderly subjects (Holick, 2007). It causes secondary hyperparathyroidism, bone loss, fractures and it has been associated to a number of other conditions, such as impaired muscle function (Holick, 2007).

Low vitamin D status, reduced renal function and low dietary intake of calcium can result in mild secondary hyperparathyroidism in which may be associated with low muscle mass in elderly populations (Visser *et al.*, 2006). Changes in concentrations of both 25-hydroxyvitamin-D (25(OH)D) and parathyroid hormone (PTH) may play a role in muscle mass and strength (Genaro *et al.*, 2015). Inadequate levels of vitamin D stimulate PTH release which may have direct effects on skeletal muscle since administration of PTH in animals can impair energy production, transfer and utilization in skeletal muscle and also influences skeletal muscle protein and amino acid metabolism (Garber, 1983; Baczynski *et al.*, 1985). Regarding the findings above, many researchers (Marantes *et al.*, 2011; Janssen *et al.*, 2013; Matheï *et al.*, 2013) decided to investigate the effects of vitamin D supplementation on muscle function but results remains controversial.

Serum vitamin D levels have been reported to be associated with individual components of body composition. Previous studies have indicated a significant association between low serum vitamin D and components of abnormal body composition, manifesting as osteoporosis, sarcopenia and obesity (Plawewski e Chapman-Novakofski, 2010; Han *et al.*, 2014; Oh *et al.*,

2014; Yang e Kim, 2014; Ko *et al.*, 2015). Observational studies found 25(OH)D levels associated with different anthropometric measures and body composition measures (Moschonis *et al.*, 2009; Earthman *et al.*, 2012; Hao *et al.*, 2014). A recent study found that an increase in serum 25(OH)D was associated with 0.23 higher lean mass percentage (Vitezova *et al.*, 2016). However, it is still unclear whether vitamin D status is associated with alterations in body composition, especially lean mass in elderly.

Due to explanations above, we decided to verify if there is an association between 25(OH)D status, handgrip strength and total lean muscle mass after cholecalciferol supplementation in elderly women.

2 METHODS

2.1 Participants

Women aged over 60 years were screened from March 2016 to December 2016. The study was conducted in South Brazil at a big city, Porto Alegre. Eighty volunteers were invited to participate. Fifty-four who had low vitamin D levels (below 30 ng/mL) remained in the study. History of chronic renal failure, arthritis, Alzheimer's disease, osteoporosis, others bone diseases, diagnosis of cancer, primary hyperparathyroidism or use of calcium, bisphosphonates, cholecalciferol or corticoid were exclusion criteria. The study was approved by the local research ethics committee and all participants gave their informed consent prior to inclusion in the study.

2.2 Biochemical tests

For each participant, fasting blood samples were collected in the morning. Total calcium (Ca^{++}), creatinine (Cr), urea (Ur), intact PTH (PTH) and 25(OH)D were measured by automated standard laboratory methods. Creatinine, calcium and urea were measured by colorimetric assay. Serum intact PTH concentrations were measured using electrochemiluminescence immunoassay; the normal range in adults is 15 – 68.3 pg/mL. Serum 25(OH)D concentration was measured using high performance liquid chromatography. The range of the test for serum 25(OH)D concentrations was 3 ng/mL to 120 ng/mL. Vitamin D deficiency was defined as 25(OH)D concentration < 20 ng/mL and insufficiency < 30 ng/mL – 20 ng/mL (Holick, 2009b). Blood tests were measured in the beginning and in the end of study

2.3 Handgrip strength test

Handgrip strength was used as an indicator of muscle strength. According to Kallman, Plato & Tobin (1990), there is a positive correlation with lower-extremity and upper body strength in older people with reported correlation coefficients between 0.47 and 0.63. Handgrip strength test was measured through a grip strength dynamometer (Jamar™ Hydraulic Hand Dynamometer). Three measurements were taken in each side of the body with a one-minute interval between readings. The average of the six values was registered. For handgrip strength lower than 44 lb (or 20 kg), it was defined as sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

2.4 Measure of lean muscle mass

It was assessed using Dual-energy X ray absorptiometry (DXA) after laboratorial tests in the beginning and in the end of study. For the whole body DXA scans we used Hologic™ Model WI. Total body weight was divided into bone mineral content, lean mass, fat mass and fat percentage.

2.5 Other covariates

At baseline visit, subjects were interviewed by investigators and all provided data regarding health conditions using a structured questionnaire which included age, weight, height, level of education, medications, previous diseases, personal antecedents of fractures in adulthood, tobacco use, physical exercise and sun exposure.

2.6 Intervention

After laboratory and DXA tests, participants with 25(OH)D < 20 ng/mL received 10000 U per day of cholecalciferol in drops during twelve weeks plus calcium carbonate 1 g/day. Participants with 25(OH)D < 30 ng/mL - 20 ng/mL received 2000 U per day of cholecalciferol in drops during twelve weeks plus calcium carbonate 1 g/day. All participants were oriented to maintain same life style as before the study. Every four weeks of treatment, they were recalled at the hospital to withdraw medication and bring back empty bottles. After finishing supplementation, they collected 25(OH)D, PTH, Ca⁺⁺, handgrip strength test and DXA.

2.7 Statistical analysis

The descriptive data were expressed by mean \pm SD or the median (minimum – maximum). Statistical comparisons before and after intervention were performed using Student's t test for results with a normal distribution. If the data were not normally distributed, comparisons between groups were performed by the Mann-Whitney test. For correlations, we used Pearson's correlation test for normal distribution and Spearman's for not normally distributed. P values lower than 0.05 were considered to be statistically significant.

3 RESULTS

In total, 80 participants were evaluated and 54 (67.5%) had 25(OH)D levels lower than 30 ng/mL and remained in the study. After the beginning, one died during the study due to other cause not related to the intervention and the other gave up. Thus 52 patients with age of 72 ± 9 years were included in the analysis. The majority of patients were non-smokers (92.6%), non-users of sunscreen (85%) and without regular sun exposure (95%). The mean BMI was 28.8 ± 6 kg/m². Of the 52 participants, 28 (54%) had vitamin D deficiency and 24 (46%) had insufficiency.

General characteristics variables are given in Table 1. There were no significant differences between groups with regard to the urea, creatinine, PTH, BMI.

Handgrip strength and serum 25(OH)D levels were correlated before the intervention ($r = 0.43$ $p = 0.001$). Hyperparathyroidism was present in 63% of total. Participants with vitamin D deficiency had hyperparathyroidism in 68% and 58% in insufficient group. There was an inverse linear correlation after the intervention between serum 25(OH)D levels and PTH ($r = -0.24$ $p = 0.01$). Positive linear correlation between handgrip strength and lean muscle mass

was verified after intervention ($r = 0.38$ $p = 0.007$). At the vitamin D deficient group, there was a negative linear correlation between secondary hyperparathyroidism ($PTH > 68$ pg/mL) and handgrip strength in sarcopenic participants ($r = -0.65$ $p = 0.009$). Table 2 shows the comparison between means before and after intervention. During a 3-month intervention, there were no differences in handgrip strength and in lean muscle mass after the intervention, but PTH had a statistically significant reduction ($p = 0.000$).

Table 1. General characteristics variables before the intervention.

Variables	Total sample (N = 52)	Deficient (n= 28)	Insufficient (n= 24)	p*
Age (years)	72 ± 9	70 ± 7	68 ± 6	0.2
25(OH)D (ng/mL)	19 ± 6.65	13.55 ± 3.4	25.1 ± 3	0.000
PTH (pg/mL)	87.15 ± 40.1	79.2** (18.8 - 217.2)	82.5** (49.2 – 176.2)	0.84
Urea (mg/dL)	41.65 ± 12.7	43 ± 15.5	40.1 ± 8.5	0.40
Creatinine (mg/dL)	0.97** (0.71-1.58)	1.02 ± 0.21	0.97 ± 0.1	0.34
BMI (kg/m ²)	28.1 ± 5.6	27.6 ± 6.3	30.1 ± 5.22	0.13
Total lean mass (kg)	38.66 ± 5.55	37.62 ± 5.2	39.9 ± 5.8	0.15

*p significance < 0.05; ** non- normal distribution.

Table 2. Comparison means before and after the intervention.

	Before Mean ± SD	After Mean ± SD	p*
PTH (pg/mL)	87.15 ± 40.1	67.55 ± 30	0.000
Total lean mass (kg)	38.66 ± 5.55	38.15 ± 6.18	0.132
Handgrip strength (lb)	42.17 ± 14.12	42.55 ± 12.78	0.733
25(OH)D (ng/mL)	19 ± 6.65	38.15** (24.4 – 126.2)	0.000

* p significance < 0,05; **non normal distribution, median (minimum – maximum).

4 DISCUSSION

This study demonstrated that 67.5% of recruited participants had hypovitaminosis D. This number stands out when compared to with data from Brazilian literature that are scarce. According to the literature (Saraiva *et al.*, 2005), the estimates are around 41.9 of insufficiency and 15.4 of vitamin D deficiency, which amounts 57.3%. This difference can be attributed to the fact that most of the Brazilian studies on 25 (OH) D levels occur in Sao Paulo with the geographical position 23°34'S, while Porto Alegre presents latitude 30 ° 01'S. The southern position of the city may favor to lower incidence of ultraviolet rays and, therefore, lower serum 25 (OH) D. Most of participants had a mean handgrip strength lower than 44 lbs (<20kg) (Table 2). According to Cruz-Jentoft *et al.* (2010) one of the determinants of sarcopenia is handgrip strength lower than 20 kg. Therefore, this direct correlation between serum 25 (OH) D levels and handgrip strength prior to intervention corroborates that hypovitaminosis D increases the risk of sarcopenia. Besides, a recent study (Genaro *et al.*, 2015) demonstrated that vitamin D deficiency was present in 41% of a sample of elderly women with sarcopenia. Another prospective, population-based study (Visser *et al.*, 2006) found that low serum 25 (OH) D levels and high PTH levels increases the risk of sarcopenia in individuals over 65 years of age. In addition, these studies showed that the risk of sarcopenia was higher in subjects with baseline 25 (OH) D levels below 20 ng / mL based on handgrip strength.

Although there are some studies (Mastaglia *et al.*, 2011; Janssen *et al.*, 2013; Gumieiro *et al.*, 2015) associating muscle strength with vitamin D, this issue still shows conflicting results. Marantes *et al.* (2011) found no consistent association between 25 (OH) D and PTH levels. Also, it was demonstrated that there was no correlation between lean muscle mass and 25(OH)D levels nor with muscle strength in the population aged over 50 years. In the same line, a study with 367 older elderly did not confirm the association between serum 25 (OH) D levels and handgrip strength (Matheï *et al.*, 2013).

In our study, there was no statistically significant variation in either lean muscle mass or handgrip strength after vitamin D supplementation. These results are in accordance with the literature that demonstrated that vitamin D supplementation had no significant effect on muscle mass (Marantes *et al.*, 2011; Matheï *et al.*, 2013)

Although vitamin D supplementation in this study was not associated with increase in handgrip strength nor in lean muscle mass, there was a significant reduction in PTH and a significant negative correlation between serum 25(OH)D and PTH after intervention. These results are in agreement with the literature (Clark *et al.*, 2015), which an inverse correlation between 25(OH)D and PTH is presented. Evidence indicates that use of vitamin D or calcium in combination with vitamin D supplementation might be effective strategy for suppressing hyperparathyroidism and minimizing the possible negative effects on muscle mass (Pineiro *et al.*, 2009).

With regard to the limitations of the present study, the small sample size, the study design and short duration can only observe associations, therefore a longitudinal and prospective study with control group should be conducted to determine differences in cause and effect.

In conclusion, our results suggest that cholecalciferol supplementation affects PTH levels and its associated with secondary hyperparathyroidism specially in deficient vitamin D participants. However, it was insufficient to change handgrip strength and total lean muscle mass with 12-week treatment.

References

- Baczynski, R., S. G. Massry, M. Magott, S. el-Belbessi, R. Kohan and N. Brautbar (1985). "Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle." *Kidney Int* 28(5): 722-727.
- Clark, P., N. Vivanco-Muñoz, J. T. Piña, R. Rivas-Ruiz, G. Huitrón, G. Chico-Barba and A. A. Reza-Albarrán (2015). "High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone." *Arch Osteoporos* 10: 225.
- Cruz-Jentoft, A. J., J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J. P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, M. Zamboni and E. W. G. o. S. i. O. People (2010). "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." *Age Ageing* 39(4): 412-423.
- Earthman, C. P., L. M. Beckman, K. Masodkar and S. D. Sibley (2012). "The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications." *Int J Obes (Lond)* 36(3): 387-396.
- Garber, A. J. (1983). "Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat." *J Clin Invest* 71(6): 1806-1821.
- Genaro, P. D. S., M. D. M. Pinheiro, V. L. Szejnfeld and L. A. Martini (2015). "Secondary hyperparathyroidism and its relationship with sarcopenia in elderly women." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 60(2): 349-353.
- Gumieiro, D. N., B. P. Murino Rafacho, B. L. Buzati Pereira, K. A. Cavallari, S. E. Tanni, P. S. Azevedo, B. F. Polegato, L. A. Mamede Zornoff, D. I. Dinhane, K. G. Innocenti Dinhane, G. J. Cação Pereira, S. A. de Paiva and M. F. Minicucci (2015). "Vitamin D serum levels are associated with handgrip strength but not with muscle mass or length of hospital stay after hip fracture." *Nutrition* 31(7-8): 931-934.
- Han, S. S., M. Kim, S. M. Lee, J. P. Lee, S. Kim, K. W. Joo, C. S. Lim, Y. S. Kim and D. K. Kim (2014). "Association between body fat and vitamin D status in Korean adults." *Asia Pac J Clin Nutr* 23(1): 65-75.
- Hao, Y., X. Ma, Y. Shen, J. Ni, Y. Luo, Y. Xiao, Y. Bao and W. Jia (2014). "Associations of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with visceral adipose tissue in Chinese men with normal glucose tolerance." *PLoS One* 9(1): e86773.
- Holick, M. F. (2007). "Vitamin D deficiency." *N Engl J Med* 357(3): 266-281.
- Holick, M. F. (2009). "Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application." *Ann Epidemiol* 19(2): 73-78.

- Holick, M. F., N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad and C. M. Weaver (2012). "Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited." *J Clin Endocrinol Metab* 97(4): 1153-1158.
- Janssen, H. C. J. P., M. H. Emmelot-Vonk, H. J. J. Verhaar and Y. T. van der Schouw (2013). "Vitamin D and muscle function: Is there a threshold in the relation?" *Journal of the American Medical Directors Association* 14(8): 627.e613-627.e618.
- Kallman, D. A., C. C. Plato and J. D. Tobin (1990). "The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives." *J Gerontol* 45(3): M82-88.
- Ko, M. J., S. Yun, K. Oh and K. Kim (2015). "Relation of serum 25-hydroxyvitamin D status with skeletal muscle mass by sex and age group among Korean adults." *Br J Nutr* 114(11): 1838-1844.
- Marantes, I., S. J. Achenbach, E. J. Atkinson, S. Khosla, L. J. Melton Iii and S. Amin (2011). "Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength?" *Journal of Bone and Mineral Research* 26(12): 2860-2871.
- Mastaglia, S. R., M. Seijo, D. Muzio, J. Somoza, M. Nuñez and B. Oliveri (2011). "Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years." *Journal of Nutrition, Health and Aging* 15(5): 349-354.
- Matheï, C., G. Van Pottelbergh, B. Vaes, W. Adriaensen, D. Gruson and J. M. Degryse (2013). "No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study." *Age Ageing* 42(2): 186-190.
- Mithal, A., D. A. Wahl, J. P. Bonjour, P. Burckhardt, B. Dawson-Hughes, J. A. Eisman, G. El-Hajj Fuleihan, R. G. Josse, P. Lips, J. Morales-Torres and I. C. o. S. A. C. N. W. Group (2009). "Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D." *Osteoporos Int* 20(11): 1807-1820.
- Moschonis, G., S. Tanagra, K. Koutsikas, A. Nikolaidou, O. Androustos and Y. Manios (2009). "Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in postmenopausal women: the postmenopausal Health Study." *Menopause* 16(4): 701-707.
- Oh, E. G., J. Y. Yoo, J. E. Lee, S. S. Hyun, I. S. Ko and S. H. Chu (2014). "Effects of a three-month therapeutic lifestyle modification program to improve bone health in postmenopausal Korean women in a rural community: a randomized controlled trial." *Res Nurs Health* 37(4): 292-301.
- Pinheiro, M. M., N. J. Schuch, P. S. Genaro, R. M. Ciconelli, M. B. Ferraz and L. A. Martini (2009). "Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS)." *Nutr J* 8: 6.

- Plawecki, K. and K. Chapman-Novakofski (2010). "Bone health nutrition issues in aging." *Nutrients* 2(11): 1086-1105.
- Saraiva, G. L., M. S. Cendoroglo, L. R. Ramos, L. M. Araújo, J. G. Vieira, I. Kunii, L. F. Hayashi, M. P. Corrêa and M. Lazaretti-Castro (2005). "Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil." *Osteoporos Int* 16(12): 1649-1654.
- Visser, M., D. J. Deeg, M. T. Puts, J. C. Seidell and P. Lips (2006). "Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission." *Am J Clin Nutr* 84(3): 616-622; quiz 671-612.
- Vitezova, A., T. Muka, M. C. Zillikens, T. Voortman, A. G. Uitterlinden, A. Hofman, F. Rivadeneira, J. C. Kiefte-de Jong and O. H. Franco (2016). "Vitamin D and body composition in the elderly." *Clin Nutr*.
- Yang, Y. J. and J. Kim (2014). "Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey." *Ann Nutr Metab* 64(1): 50-59.

ANEXO 1 – Aprovação da Comissão Científica do IGG

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 27 de novembro de 2013.


Senhor Pesquisador: Rodolfo Herberto Schneider,

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa em **"MARCADORES DO METABOLISMO MUSCULOESQUELÉTICO E FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS USUÁRIOS DE UM AMBULATÓRIO DE GERIATRIA"**.

Solicitamos que providencie os documentos necessários para o encaminhamento do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Salientamos que somente após a aprovação deste Comitê o projeto deverá ser iniciado.

Atenciosamente,


Profª. Carla Helena Schwanke
Coordenadora da CC/IGG

Carla H. A. Schwanke
Coordenadora da Comissão Científica do
Instituto de Geriatria e Gerontologia
PUCRS

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – CEP: 90.610-000
Fone: (51) 3336-8153 – Fax (51) 3320-3862
E-mail: igg@pucrs.br
www.pucrs.br/igg

ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MARCADORES DO METABOLISMO MUSCULOESQUELÉTICO E FORÇA MUSCULAR EM IDOSOS USUÁRIOS DE UM AMBULATÓRIO DE GERIATRIA

Pesquisador: Rodolfo Herberto Schneider

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25529413.9.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 506.539

Data da Relatoria: 20/12/2013

Apresentação do Projeto:

Com o envelhecimento, mudanças ocorrem na composição corporal que levam à diminuição de massa óssea e muscular. A exemplo do que ocorre após a menopausa, há uma diminuição de, aproximadamente, 3% por ano de massa muscular, o que acarreta fragilidade física, aumento das quedas e déficit de mobilidade. Vários fatores estão envolvidos nesse mecanismo, dentre eles, destaca-se a deficiência da vitamina D. Assim, a perda de massa e também de força muscular observada em indivíduos com deficiência de vitamina D igualmente aumenta o risco de quedas e, portanto, de fraturas, de imobilidade, de perda de qualidade de vida e de morte. Este estudo tem por objetivo avaliar a relação da reposição de vitamina D em idosos com deficiência com a força muscular manual e, secundariamente com a composição corporal total.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a variação de força muscular em idosos através da reposição de vitamina D.

Objetivo Secundário:

- Comparar e correlacionar a variação da força muscular e níveis de paratormônio em mulheres nas diferentes faixas etárias;- Comparar e correlacionar a variação da força muscular com a composição corporal;- Comparar e correlacionar a variação dos níveis de paratormônio

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puors.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 506.539

com a composição do corporal;- Descrever alterações na composição do corporal;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A suplementação adequada de vitamina D em sujeitos com deficiência ou insuficiência nação oferece riscos.

Benefícios:

Tratamento da hipovitaminose D evitando as alterações metabólicas decorrentes de sua deficiência prolongada como o hiperparatireoidismo secundário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem formulado. Falta apenas uma consideração a cerca da continuidade do tratamento dos participantes, caso necessário. É importante esclarecer se existe a possibilidade de tratamento continuado e de que forma ele pode ser mantido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No TCLE apresentado está descrito que "Também me foi garantido pelo pesquisador, sigilo dos dados envolvidos na pesquisa." O que deve ser garantido é a preservação dos dados de identificação pessoal. Se for mantida a atual redação, os dados oriundos da pesquisa não poderão ser divulgados. A frase: "Assinando este documento, você estará permitindo sua participação no estudo, sendo assegurado a não publicação da identidade de todas as pessoas envolvidas no assunto." também poderá ser reformulada, pois a garantia se aplica a todos os dados que permitam a identificação dos participantes.

Recomendações:

Rever as questões acima mencionadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- 1) Rever o TCLE nos itens referentes aos dados de identificação e cláusula de sigilo.
- 2) Apresentar as questões referentes a continuidade de tratamento, caso evidenciado benefício.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puors.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 506.539

PORTO ALEGRE, 06 de Janeiro de 2014

Assinador por:
João Feliz Duarte de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puors.br